

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

Pr AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Capsules à 30 mg lansoprazole, voie orale

USP

Amoxicilline en capsules

Capsules à 500 mg amoxicilline, voie orale

USP

Clarithromycine en comprimés

Comprimés à 500 mg clarithromycine, voie orale

USP

Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

AA Pharma Inc.
1165, Creditstone Road, unité 1
Vaughan (Ontario)
L4K 4N7
www.aapharma.ca/fr

Date d'approbation initiale :
21 décembre 2017

Date de révision :
18 octobre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 286410

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	09-2023
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	09-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités	09-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire	09-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire	10-2024
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	09-2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	09-2023

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.....	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	7
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	8
4.1 Considérations posologiques	8
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	8
4.4 Administration.....	9
4.5 Dose oubliée.....	10
5 SURDOSAGE	10
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	12
7.1 Populations particulières	24
7.1.1 Femmes enceintes.....	24
7.1.2 Allaitement.....	25

7.1.3	Enfants.....	25
7.1.4	Personnes âgées.....	26
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	27
8.1	Aperçu des effets indésirables	27
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	27
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	29
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	37
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	38
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	42
9.1	Interactions médicamenteuses graves	42
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	43
9.4	Interactions médicament-médicament	44
9.5	Interactions médicament-aliment	66
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	67
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	67
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	67
10.1	Mode d'action	67
10.2	Pharmacodynamie	68
10.3	Pharmacocinétique	72
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	81
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	81
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	82
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	82
14	ESSAIS CLINIQUES	84
14.1	Essais cliniques par indication.....	84
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	90
15	MICROBIOLOGIE	94
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	95
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	117
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	118

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les médicaments groupés dans l’emballage AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN [lansoprazole en capsules à libération prolongée en association avec la clarithromycine en comprimés et l’amoxicilline en capsules à titre de trithérapie], sont indiqués pour :

- le traitement de l’infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et de l’ulcère duodéal évolutif. On a observé que l’éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l’ulcère duodéal (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

En cas d’échec du traitement d’association renfermant la clarithromycine, il convient de procéder à des épreuves de sensibilité. Si ces épreuves révèlent une résistance à la clarithromycine ou s’il n’est pas possible d’effectuer de telles épreuves, il est recommandé de prescrire une autre association médicamenteuse. Aucune résistance à l’amoxicilline n’a été observée dans les études cliniques portant sur l’administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée et d’amoxicilline.

Le [tableau 1](#) résume les taux d’éradication de *H. pylori* obtenus avec les trithérapies.

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

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

Schéma posologique	Nombre de jours/n° de l'étude	Patients évaluables (d'après le protocole)* % (n/N)	ITT (toutes les données) [†] % (n/N)	ITT (pire cas) [‡] % (n/N)
Définitions : ITT = Patients en intention de traiter * D'après les patients évaluables présentant un ulcère duodénal avéré ou une gastrite et une infection à <i>H. pylori</i> au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest ^{MD} , l'examen histologique ou la culture. Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin. De plus, les patients qui abandonnaient l'étude en raison d'un effet secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ». † Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à <i>H. pylori</i> avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils présentaient un ulcère duodénal avéré. ‡ « Pire cas » incluait les patients pour lesquels il n'y avait pas de données disponibles sous la rubrique « échec du traitement ». Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient un ulcère duodénal (évolutif) avéré et une infection à <i>H. pylori</i> au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois (CLOtest ^{MD} , histologie ou culture).				

Pour réduire l'apparition de bactéries résistantes aux médicaments et maintenir l'efficacité des comprimés de clarithromycine ou des capsules d'amoxicilline et d'autres agents antibactériens, la clarithromycine en comprimés ou l'amoxicilline en capsules ne doivent être utilisées que pour traiter des infections causées par des bactéries dont on sait ou dont on soupçonne fortement qu'elles sont sensibles à ce produit. Lorsque des cultures ou des tests de sensibilité ont été réalisés, leurs résultats devraient guider le choix ou la modification du traitement antibactérien. À défaut de tels résultats, les données épidémiologiques et les profils de sensibilité locaux pourraient faciliter le choix empirique du traitement.

1.1 Enfants

Enfants (de 1 à 17 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada. Voir [7.1.3 Enfants](#).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

2 CONTRE-INDICATIONS

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée, en association avec des comprimés de clarithromycine et des capsules d'amoxicilline, est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patients with known hypersensitivity to:
 - lansoprazole
 - la clarithromycine ou tout antibiotique macrolide (p. ex. l'érythromycine)
 - à l'amoxicilline, à toute autre bêta-lactamine (p. ex. pénicilline ou céphalosporine)
 - tout ingrédient contenu dans les formulations des capsules de lansoprazole à libération retardée, comprimés de clarithromycine ou des capsules d'amoxicilline, y compris tout ingrédient non-médicinal ou composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

La clarithromycine est contre-indiquée :

- chez les patients qui ont des antécédents d'ictère cholestatique/de dysfonctionnement hépatique associé à l'utilisation antérieure de clarithromycine.
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave associée à une insuffisance rénale. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).
- chez les patients qui ont des antécédents d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmie ventriculaire, y compris les torsades de pointes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#).
- chez les patients qui présentent des troubles électrolytiques (une hypokaliémie ou une hypomagnésémie) en raison du risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes.
- en association avec :
 - l'astémizole,
 - le cisapride,
 - la dompéridone,
 - le pimozide,
 - la terfénaire.

Dans des rapports de pharmacovigilance, on a fait état que la clarithromycine ou l'érythromycine, administrées en même temps que les médicaments ci-dessus, ont provoqué des arythmies (allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointes) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#)).

- en cas d'administration concomitante de lométapide (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses, Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments](#)).
- en association avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) qui sont fortement métabolisés par la CYP3A4 (lovastatine ou simvastatine) en raison d'un risque accru de

myopathie, dont la rhabdomyolyse. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#).

- en association avec des alcaloïdes de l'ergot (p. ex. l'ergotamine ou la dihydroergotamine) en raison d'un risque d'intoxication par l'ergot. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#)).
- en association avec le midazolam oral. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#).
- en association avec la colchicine en raison du risque de toxicité à la colchicine pouvant mettre la vie du patient en danger ou provoquer son décès. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. Voir [9.4 interactions médicament-médicament, Tableau 8](#).
- en association avec le ticagrélor ou la ranolazine*.
* Non commercialisée au Canada.
- en association avec le saquinavir ou le ritonavir. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 8](#).

L'amoxicilline est contre-indiquée :

- dans les cas confirmés ou soupçonnés de mononucléose infectieuse.

Le lansoprazole est contre-indiqué :

- en association avec la rilpivirine. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 7](#).

Pour obtenir des renseignements sur l'un des médicaments de l'emballage AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN lorsqu'il est utilisé seul (c'est-à-dire en dehors de l'association médicamenteuse en vue de l'éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), il faut consulter la monographie du produit en question.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- On ne doit pas administrer la clarithromycine à une femme enceinte, surtout au cours des trois premiers mois de la grossesse, sauf si aucun autre traitement ne convient. Si une grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus. On a constaté les effets défavorables de la clarithromycine sur l'évolution de la grossesse ou sur le développement embryo-fœtal chez le singe, la souris, le rat et le lapin à des doses qui ont entraîné des concentrations plasmatiques de 2 à 17 fois supérieures aux concentrations sériques que l'on observe chez l'être humain qui reçoit les doses maximales recommandées (voir [7](#)

[MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes](#)).

- L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A ou transportés par les glycoprotéines P (gp-P) peut entraîner des problèmes d'innocuité significatifs. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).
- Des réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques), parfois fatales, sont survenues chez des patients traités à la pénicilline. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire en présence d'antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou de sensibilité à divers allergènes. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#).
- On dispose de rapports bien documentés sur des sujets ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline et qui ont subi des réactions graves d'hypersensibilité à la suite de la prise de céphalosporines. Avant d'entreprendre l'administration d'une pénicilline quelconque, on doit vérifier soigneusement si le sujet a déjà subi des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et à d'autres allergènes. En cas de réaction allergique, on doit interrompre l'administration d'amoxicilline et instaurer le traitement qui s'impose.

Les réactions anaphylactoïdes graves nécessitent un traitement d'urgence en administrant de l'épinéphrine. Au besoin, il faut également administrer de l'oxygène et des stéroïdes par voie intraveineuse, et dégager les voies respiratoires, voire intuber le patient.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Remarque : Ces médicaments doivent être employés uniquement de la façon décrite. On ne doit pas utiliser à d'autres fins l'un ou l'autre des médicaments que renferme l'emballage AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN (seul ou en association). L'information que renferme cette monographie ne vise que l'utilisation de ces médicaments selon l'indication de cet emballage pour administration quotidienne. Pour obtenir des renseignements sur l'un des médicaments de l'emballage AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN lorsqu'il est utilisé seul (c'est-à-dire en dehors de l'association médicamenteuse en vue de l'éradication de *helicobacter pylori* [*H. Pylori*]), il faut consulter la monographie du produit en question.

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

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

4.2 Dose recommandée et modification posologique

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole /

clarithromycine / amoxicilline

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole, à 500 mg de clarithromycine, à 1 000 mg d'amoxicilline, les 3 médicaments étant administrés 2 fois par jour pendant 7, 10 ou 14 jours (voir [1 INDICATIONS](#)).

Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP : Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour au patient atteint d'une insuffisance modérée, à moins que des indications cliniques ne rendent cette mesure obligatoire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

Clarithromycine en comprimés, USP : Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP : Aucune modification de la posologie du lansoprazole n'est nécessaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Clarithromycine en comprimés, USP : Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

Patients âgés

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

Emploi concomitant d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole et d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou de magaldrate s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole. On peut utiliser des antiacides en même temps que le lansoprazole, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement par le lansoprazole, on doit prendre le lansoprazole au moins 30 minutes avant le sucralfate (voir [10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides](#)). Dans le cadre d'essais cliniques, l'administration concomitante d'antiacides et de lansoprazole en capsules n'a pas influé sur l'effet de ce dernier produit.

4.4 Administration

Les doses quotidiennes doivent être prises avant les repas.

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée NE DOIT PAS ÊTRE ÉCRASÉ, MÂCHÉ, BRISÉ OU COUPÉ.

4.5 Dose oubliée

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

5 SURDOSAGE

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

En cas de surdosage, les patients doivent communiquer avec un médecin ou un centre antipoison ou se rendre au service des urgences. Les caractéristiques pharmacologiques et les données existantes ne nous permettent pas de croire que l'association des médicaments contenus dans l'emballage AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN serait plus toxique que ces médicaments pris individuellement.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

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

Clarithromycine en comprimés, USP

D'après certains rapports, on peut s'attendre à ce que la consommation de fortes quantités de clarithromycine ait des effets gastro-intestinaux. Pour traiter les effets indésirables du surdosage, il faut éliminer sans délai le médicament non encore absorbé et instaurer des mesures de soutien. La clarithromycine se lie aux protéines (70 %). Il n'existe aucune donnée sur l'élimination de la clarithromycine par hémodialyse ou par dialyse péritonéale.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Il n'est généralement pas nécessaire d'administrer un traitement de la surdose étant donné que l'excrétion des pénicillines par l'organisme se fait assez rapidement. Par contre, un tel traitement peut être nécessaire chez les sujets insuffisants rénaux. L'hémodialyse constitue

dans ce cas le meilleur traitement.

On peut administrer du charbon activé pour favoriser l'élimination du médicament non absorbé. On recommande l'administration de mesures de soutien générales.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Lansoprazole en capsules à libération prolongée Lansoprazole à 30 mg	Bleu FD&C n° 1, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, poloxamère (micro), polyéthylèneglycol, propylèneglycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, siméthicone et talc.
Orale	Clarithromycine en comprimés Clarithromycine à 500 mg	Acide stéarique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, jaune D&C n° 10, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
Orale	Amoxicilline en capsules Trihydrate d'amoxicilline équivalent à une dose de 500 mg d'amoxicilline.	Acide stéarique, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, oxyde de fer noir, propylèneglycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, silice colloïdale et talc.

Composition

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Plaquettes alvéolées pour administration quotidienne individuelle comme traitement d'éradication de *H. pylori*

Les plaquettes alvéolées AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN pour administration quotidienne sont offertes dans des boîtes renfermant les médicaments pour sept

(7) jours de traitement. Chaque plaquette alvéolée AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN pour administration quotidienne en trithérapie renferme les médicaments suivants :

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP :

- deux capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque noir et d'une coiffe opaque rose, portant l'inscription « APO L30 » imprimée à l'encre blanche.

Clarithromycine en comprimés, USP :

- deux comprimés pelliculés jaune pâle, biconvexes en forme de capsule, portant l'inscription « CLA500 » sur un côté et « APO » sur l'autre.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP :

- quatre capsules de gélatine dure composées d'un corps opaque doré, d'une coiffe opaque écarlate et d'une poudre légèrement tassée, portant l'inscription « APO 500 ».

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Infection à *H. pylori* : éradication et observance

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

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

Pendant le traitement, il faut garder à l'esprit la possibilité de l'apparition de surinfections fongiques ou bactériennes. Dans de tels cas, arrêter l'administration d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN et le remplacer par un traitement approprié.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

L'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration de lansoprazole n'écarte pas la possibilité d'un cancer de l'estomac.

D'après les articles publiés, l'emploi concomitant d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate ou de son métabolite, ce qui pourrait causer des toxicités attribuables au méthotrexate. On peut envisager l'interruption temporaire du traitement par l'IPP chez certains patients recevant du méthotrexate à forte dose (voir [9.4 Interaction médicament-médicament, Méthotrexate](#)).

Interactions médicamenteuses avec des antirétroviraux

On a signalé que les IPP interagissent avec certains antirétroviraux. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique pourrait modifier l'absorption de l'antirétroviral. D'autres mécanismes pouvant être à l'origine de ces interactions sont liés au CYP 2C19.

Rilpivirine

L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Atazanavir et nelfinavir

L'administration concomitante d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN avec l'atazanavir ou le nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir et au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants : REYATAZ^{MD} et VIRACEPT^{MD}). Si l'administration concomitante d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN avec l'atazanavir est jugée inévitable, une surveillance clinique étroite est recommandée en association avec l'utilisation d'une dose de 400 mg d'atazanavir/100 mg de ritonavir (voir la monographie de REYATAZ^{MD}).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN 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^{MD}).

Clarithromycine en comprimés, USP

Il faut faire preuve de prudence, en particulier avec les patients présentant un risque élevé de saignement, lorsque la clarithromycine est administrée en association avec des anticoagulants oraux à action directe, notamment :

- dabigatran,
- rivaroxaban et
- apixaban

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les préoccupations relatives à l'innocuité du traitement de longue durée touchent l'hypergastrinémie, d'éventuels effets sur les cellules de type entérochromaffine (cellules entérochromaffin-like [ECL]) et la formation de carcinoïdes. Des cas d'hyperplasie des cellules ECL et des carcinoïdes gastriques ont été observés dans le cadre de quatre études réalisées sur des animaux. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#) pour plus de détails.

L'analyse de tissu gastrique prélevé par biopsie chez des patients ayant reçu des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre d'un traitement à court terme n'a pas fait ressortir d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez les animaux étudiés. Cependant, des études à plus long terme portant sur les humains ont montré une légère augmentation de la densité moyenne des cellules ECL, malgré l'absence d'hyperplasie cellulaire dans les tissus examinés au microscope. On a observé des résultats semblables dans les études portant sur le traitement d'entretien, au cours desquelles les patients ont reçu le lansoprazole pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux sériques de gastrine ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais atteignaient un plateau après deux mois de traitement. Un mois suivant l'arrêt du traitement, les taux sériques de gastrine (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le lansoprazole n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique. Pour plus de détails, voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

Clarithromycine en comprimés, USP

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir cancérogène de la clarithromycine.

On a réalisé les études de mutagenèse *in vitro* suivantes avec la clarithromycine : test sur les microsomes de Salmonella ou de mammifères, test de la fréquence de l'induction de la mutation sur des bactéries, recherche des aberrations chromosomiques *in vitro*, synthèse de l'ADN dans les hépatocytes du rat, recherche de lymphomes chez la souris, expérience du gène létal dominant chez la souris, technique du micronoyau chez la souris. Tous les essais ont donné des résultats négatifs sauf la recherche des aberrations chromosomiques *in vitro* qui a donné des résultats faiblement positifs dans un test et des résultats négatifs dans un autre. En outre, le test de mutation réversible sur des bactéries (test d'Ames) a été effectué sur des métabolites de la clarithromycine et a donné des résultats négatifs.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir cancérogène de l'amoxicilline. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir mutagène de l'amoxicilline utilisée seule.

Cardiovasculaire

Clarithromycine en comprimés, USP

Il ne faut pas administrer de la clarithromycine aux patients qui présentent un trouble électrolytique comme une hypomagnésémie ou une hypokaliémie. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

La clarithromycine doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints de coronaropathie, d'insuffisance cardiaque grave, de bradycardie (< 50 bpm) ou lorsqu'elle est administrée en concomitance avec d'autres agents médicinaux associés à un allongement de l'intervalle QT, à cause d'un risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. Voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#).

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients qui présentent un allongement congénital ou acquis (documenté) de l'intervalle QT ou des antécédents d'arythmie ventriculaire, y compris de torsades de pointes. Elle est également contre-indiquée en présence d'hypokaliémie, vu le risque d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes. VOIR [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Le syndrome de Kounis, une réaction allergique grave pouvant entraîner un infarctus du myocarde, peut se manifester par des douleurs thoraciques associées à une réaction allergique à l'amoxicilline.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Clarithromycine en comprimés, USP

Il n'existe aucune donnée sur l'effet de la clarithromycine sur la capacité à conduire ou à utiliser des machines. Les patients doivent tenir compte de la possibilité d'étourdissements, de vertiges, de confusion et de désorientation pouvant survenir avec le médicament avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Endocrinien/métabolisme

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Hypomagnésémie

De rares cas d'hypomagnésémie symptomatique et asymptomatique ont été signalés chez des patients traités par un IPP depuis au moins trois mois, et dans la plupart des cas depuis un an. Les événements indésirables graves de l'hypomagnésémie comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie comprenait la prise de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui sont censés suivre un traitement sur une longue période ou qui prennent des IPP avec d'autres médicaments, comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer

de l'hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), le professionnel de la santé peut envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début du traitement par l'IPP puis périodiquement par la suite (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

L'utilisation chronique d'IPP peut causer de l'hypomagnésémie. De plus, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie, d'autres troubles électrolytiques, accompagnant l'hypomagnésémie ont aussi été signalés dans la littérature.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂)

L'emploi prolongé d'IPP peut entraver l'absorption de la vitamine B₁₂ liée aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B₁₂).

Gastro-intestinal

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

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

Un risque accru d'infection à *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. On devrait envisager une ICD/DACD comme diagnostic différentiel dans le cas d'une diarrhée qui ne s'atténue 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 maladies concomitantes.

On devrait prescrire les IPP à la dose la plus faible et pendant la plus courte période requise pour la maladie à traiter, et le traitement continu par IPP devrait être réévalué afin de déterminer si celui-ci demeure bénéfique.

Clarithromycine en comprimés, USP / amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

On a signalé des cas de maladie associée à *Clostridium difficile* (MACD) à la suite de l'administration de nombreux agents antibactériens, y compris la clarithromycine et l'amoxicilline. Les MACD sont de gravité variable, pouvant aller d'une légère diarrhée à une colite mortelle. C'est pourquoi il est important d'envisager ce diagnostic chez les patients qui présentent une diarrhée ou des symptômes de colite, de colite pseudomembraneuse, de

mégacôlon toxique ou de perforation du côlon après avoir reçu un agent antibactérien. Des cas de MACD ont été signalés jusqu'à deux mois après l'administration d'agents antibactériens.

Les antibiotiques peuvent altérer la flore normale du côlon et favoriser la prolifération de *Clostridium difficile*. *C. difficile* produit les toxines A et B, lesquelles contribuent à la survenue de MACD. Les MACD peuvent être une cause de morbidité et de mortalité significatives. Les MACD peuvent être réfractaires au traitement antimicrobien.

En cas de MACD présumée ou confirmée, on doit instaurer les mesures thérapeutiques appropriées. Les cas bénins de MACD répondent généralement bien à un simple arrêt du traitement antibiotique non dirigé contre *Clostridium difficile*. Dans les cas modérés ou graves, on doit envisager l'administration de liquides, d'électrolytes et d'un supplément protéique, ainsi qu'une antibiothérapie dont l'efficacité clinique contre *Clostridium difficile* est reconnue. Si la situation clinique l'indique, une évaluation chirurgicale peut être entreprise, car certains cas graves peuvent commander une intervention chirurgicale. Voir [8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques](#).

Génito-urinaire

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Dans une étude de toxicologie de 24 mois menée chez les rats, on a noté, après 18 mois de traitement à des doses égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour, que l'incidence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) était plus élevée que l'incidence chez les témoins historiques ou chez les animaux témoins pendant cette étude (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée d'un an (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Ces changements sont associés à des modifications des glandes endocrines chez les rats, modifications que l'on n'a pas observées chez l'humain jusqu'à maintenant. Pour plus de détails, voir les informations sous [10.2 Pharmacodynamie](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Hématologique

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Une évaluation périodique de la fonction hématopoïétique doit être effectuée pendant un traitement prolongé par amoxicilline.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses

supérieures à 30 mg par jour au patient atteint d'une insuffisance modérée, à moins que des indications cliniques ne rendent cette mesure obligatoire. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

Clarithromycine en comprimés, USP

La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale, il peut convenir de réduire la dose de clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

La clarithromycine a entraîné des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment : augmentation des taux d'enzymes hépatiques et hépatite hépatocellulaire ou hépatite cholestatique, avec ou sans ictère. Ce dysfonctionnement peut être grave et est habituellement réversible. En certaines occasions, une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves ou à la prise de médicaments concomitants. Cesser immédiatement le traitement par la clarithromycine si des signes et symptômes d'hépatite apparaissent, tels qu'anorexie, ictère, urines foncées, prurit ou sensibilité à l'abdomen.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Une évaluation périodique de la fonction hépatique doit être effectuée pendant un traitement prolongé par amoxicilline.

Immunitaire

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité aux capsules de lansoprazole à libération retardée; la clarithromycine, l'érythromycine ou tout antibiotique macrolide; ou l'amoxicilline ou d'autres antibiotiques bêta-lactamines (par exemple, toute pénicilline ou céphalosporine) ou tout composant des formulations (y compris tout ingrédient non-médicinal ou composant du contenant). Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

En cas de réactions d'hypersensibilité graves aiguës, telles qu'anaphylaxie, syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de DRESS (syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques) et purpura de Henoch-Schönlein, il faut cesser immédiatement le traitement par AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN et commencer d'urgence un traitement approprié.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Lupus érythémateux cutané subaigu

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés avec l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si les lésions touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN. La survenue du LECS lors d'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](#)).

Clarithromycine en comprimés, USP

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

Il faut faire preuve de prudence en administrant la clarithromycine à un patient qui a présenté une forme quelconque d'allergie médicamenteuse, surtout s'il s'agit d'un médicament de structure similaire. En cas de réaction allergique à la clarithromycine, on doit interrompre l'administration du médicament. En présence de réactions d'hypersensibilité graves, il peut être nécessaire d'administrer de l'épinéphrine, des antihistaminiques ou des corticostéroïdes.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Des réactions d'hypersensibilité graves (réactions anaphylactiques), fatales même, sont survenues chez des sujets traités par la pénicilline, y compris l'amoxicilline. Bien que l'anaphylaxie soit plus fréquente avec l'administration parentérale de pénicillines, des cas ont été observés à la suite de l'administration par voie orale. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire en présence d'antécédents d'hypersensibilité à la pénicilline ou de sensibilité à divers allergènes. On dispose de rapports sur des sujets ayant des antécédents de réactions d'hypersensibilité à la pénicilline et qui ont subi des réactions graves à la suite de la prise de céphalosporines. Avant d'entreprendre l'administration d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN, on doit vérifier soigneusement si le sujet a déjà présenté des réactions d'hypersensibilité aux pénicillines, aux céphalosporines et à d'autres allergènes.

Des réactions cutanées graves, comme une pustulose exanthématique aiguë généralisée, un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et une nécrolyse épidermique toxique (NET) ont été signalées en association avec un traitement par des bêta-lactamines. En cas de réaction cutanée grave soupçonnée, interrompre le traitement par l'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN. Administrer un traitement approprié et prendre les mesures nécessaires.

Le syndrome d'entéocolite induite par les médicaments, une réaction allergique dont le principal symptôme est un vomissement prolongé (survenant de une à quatre heures après l'administration du médicament), en l'absence de symptômes allergiques cutanés ou respiratoires, a été rapporté principalement chez des enfants recevant des médicaments contenant de l'amoxicilline. Les autres symptômes peuvent inclure des douleurs abdominales, une léthargie, une diarrhée, une hypotension ou une leucocytose avec neutrophilie. Dans les cas sévères, le syndrome d'entéocolite induite par les médicaments peut évoluer vers un état de

choc (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

L'apparition d'une éruption morbilliforme consécutive à l'emploi d'ampicilline chez les patients souffrant de mononucléose infectieuse est bien documentée et des cas ont également été observés chez des patients ayant reçu de l'amoxicilline. L'amoxicilline est contre-indiquée dans les cas où la mononucléose infectieuse est suspectée ou confirmée. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Surveillance et tests de laboratoire

Interférence avec les tests de laboratoire

Pendant un traitement par des médicaments antisécrétoires, on observe une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) attribuable à une réduction de l'acidité gastrique.

L'augmentation du taux de CgA pourrait interférer avec les analyses de dépistage des tumeurs neuroendocriniennes. Pour éviter cette interférence, le traitement par AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir [9.4 interactions médicament-médicament](#)).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Au cours d'un traitement prolongé par l'amoxicilline (trihydrate d'amoxicilline), il est recommandé de procéder à des vérifications périodiques des fonctions rénale, hépatique et hématopoïétique.

Des cas d'augmentation anormale du temps de prothrombine (hausse du rapport normalisé international [RNI]) ont été signalés chez des patients sous anticoagulants oraux ayant reçu de l'amoxicilline (voir [9.4 Interactions médicament-médicament, Tableau 9](#)).

Musculosquelettique

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Fractures osseuses

Plusieurs études observationnelles dont les résultats ont été publiés donnent à penser que le traitement par un IPP pourrait être associé à un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liée à l'ostéoporose. Le risque de fracture était augmenté chez les patients qui recevaient des doses élevées d'IPP, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples, pendant de longues périodes (un an ou plus). Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient. Les patients à risque de fractures associées à l'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices de traitement (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Neurologique

Clarithromycine en comprimés, USP

Myasthénie grave

On a signalé des cas d'aggravation de la myasthénie grave et l'apparition de symptômes d'un syndrome myasthénique chez des patients recevant de la clarithromycine.

Ophtalmologique

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Atrophie rétinienne

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

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

La découverte d'atrophie rétinienne liée à la prise du médicament chez le rat albinos est considérée comme propre à cette espèce et peu pertinente chez l'humain. Pour plus de détails, voir [10.2 Pharmacodynamie](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie particulière](#).

Rénal

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – trithérapie : Lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

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

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du lansoprazole chez l'insuffisant rénal. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

Clarithromycine en comprimés, USP

La prudence est de mise chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Chez les patients souffrant à la fois d'insuffisance hépatique (légère à modérée) et d'insuffisance rénale ou en présence d'une insuffisance rénale grave, il peut convenir de réduire la posologie de la clarithromycine ou de prolonger l'intervalle entre les prises. Pour les recommandations d'ajustement posologique, veuillez consulter la monographie de la clarithromycine.

La clarithromycine est contre-indiquée chez les patients atteints à la fois d'insuffisance hépatique grave et d'insuffisance rénale. Voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Une évaluation périodique des fonctions rénales doit être effectuée pendant un traitement prolongé par amoxicilline.

L'amoxicilline étant excrétée principalement par les reins, la posologie doit être réduite proportionnellement au degré de l'atteinte chez les insuffisants rénaux (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les résultats d'études de reproduction menées sur des rates gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) et sur des lapines gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation fœtale ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère liés à l'utilisation du lansoprazole.

- **Risque tératogène**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène. Chez la lapine, l'administration de doses supérieures à 10 mg/kg/jour a toutefois occasionné des cas de toxicité chez les mères et une augmentation significative de la mortalité chez les fœtus. On a également relevé des cas de toxicité chez des rates ayant reçu des doses supérieures à 100 mg/kg/jour ainsi qu'une légère réduction de la survie et du poids des ratons issus de ces rates. Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#).

Clarithromycine en comprimés, USP

Quatre études de tératogenèse chez le rat (trois ayant porté sur l'administration orale, et la quatrième, sur l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 160 mg/kg/jour durant la période la plus intense de l'organogenèse) et deux chez le lapin (les doses par voie

orale atteignant 125 mg/kg/jour, et les doses par voie intraveineuse, 30 mg/kg/jour administrées aux jours 6 à 18 de la gestation) n'ont pu démontrer que la clarithromycine avait un pouvoir tératogène. Par contre, deux autres études portant sur l'administration orale de la clarithromycine à une souche différente de rats à des doses et dans des conditions semblables ont montré une faible incidence d'anomalies cardiovasculaires aux doses de 150 mg/kg/jour administrées pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Les concentrations plasmatiques après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient le double des concentrations sériques chez l'humain.

Quatre études réalisées sur des souris ont montré une incidence variable de fentes palatines après l'administration par voie orale de doses de 1 000 mg/kg/jour au cours des jours 6 à 15 de la gestation. On a aussi observé des fentes palatines à la dose de 500 mg/kg/jour. À la dose de 1 000 mg/kg/jour, les concentrations plasmatiques étaient 17 fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain. Chez le singe, une dose de 70 mg/kg/jour administrée par voie orale a entraîné un retard de la croissance fœtale à des concentrations plasmatiques deux fois supérieures aux concentrations sériques chez l'humain.

On a observé la perte d'embryons chez le singe et le lapin (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Sensibilité/résistance

Antibiorésistance et éradication de *H. pylori*

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

Émergence de bactéries résistantes aux médicaments

Il est peu probable que le patient tire des bienfaits d'un traitement par la clarithromycine en comprimés ou l'amoxicilline en capsules en l'absence d'une infection bactérienne confirmée ou soupçonnée. De plus, un tel traitement augmente le risque d'émergence de bactéries résistantes aux médicaments.

Clarithromycine en comprimés, USP

L'utilisation d'un traitement antimicrobien, comme la clarithromycine, pour traiter l'infection à *H. pylori* peut favoriser la prolifération d'organismes résistant au médicament.

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

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

En cas de surinfection mycosique ou bactérienne (généralement dues à *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), il faut interrompre le traitement par l'amoxicilline et prendre les mesures appropriées.

Emploi chez la femme

Plus de 4 000 femmes ont été traitées par le lansoprazole. Les taux de guérison des ulcères chez les femmes étaient similaires à ceux chez les hommes. Les taux d'incidence des événements indésirables sont également similaires à ceux observés chez les hommes.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

L'emploi du lansoprazole chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude adéquate ou bien contrôlée. Par conséquent, on ne doit employer le lansoprazole chez la femme enceinte que si les bienfaits éventuels l'emportent sur le risque présenté pour le fœtus.

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, sauf si un médecin a soigneusement évalué les bienfaits par rapport aux risques et jugé qu'aucun autre traitement approprié n'est approprié, en particulier pendant les trois premiers mois de la grossesse. Si une grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus.

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Selon les résultats variables obtenus lors des études chez les animaux et l'expérience chez les humains, on ne peut écarter la possibilité d'effets indésirables sur le développement embryofœtal. Certaines études observationnelles évaluant l'exposition à la clarithromycine pendant le premier et le deuxième trimestre de la grossesse ont signalé un risque accru de fausses couches comparativement à la non-utilisation d'antibiotiques ou à l'utilisation d'un autre antibiotique pendant cette même période. Les résultats provenant d'études épidémiologiques disponibles sur le risque de malformations congénitales majeures avec l'utilisation de macrolides, y compris la clarithromycine, pendant la grossesse sont conflictuels. Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

AMOXICILLINE en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

L'innocuité de l'amoxicilline dans le traitement des infections durant la grossesse n'a pas été établie. Si l'administration d'amoxicilline s'avère nécessaire chez la femme enceinte, il faut en

évaluer les avantages potentiels par rapport aux risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Chez le rat, le lansoprazole ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. On ignore encore si, chez l'humain, le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Comme bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on ne doit pas donner de lansoprazole à une mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel. Dans ce cas, l'allaitement doit être évité.

Clarithromycine en comprimés, USP

L'innocuité de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie.

La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel. On a estimé qu'un nourrisson qui est nourri exclusivement par l'allaitement recevrait environ 1,7 % de la dose de clarithromycine, ajustée selon le poids maternel.

Des rats non sevrés, exposés indirectement à la clarithromycine parce qu'ils étaient allaités par des femelles qui ont reçu 150 mg/kg/jour pendant trois semaines, n'ont subi aucun effet secondaire, malgré le fait que les données indiquaient que les concentrations dans le lait étaient supérieures aux concentrations plasmatiques.

7.1.3 Enfants

Enfants (de 1 à 17 ans)

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

L'innocuité et l'efficacité de lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline chez les enfants infectés par *H. pylori* n'ont pas été établies.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Des études de toxicité sur le développement ont révélé que l'exposition au lansoprazole de jeunes rats dès les jours 7, 14 et 21 après la naissance (âge équivalent environ à celui d'un nouveau-né, à 1 an et à 2 ans chez l'humain, respectivement) a entraîné l'apparition d'un épaissement des valvules cardiaques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile](#)). Cependant, l'apparition d'un épaissement des valvules cardiaques n'a pas été signalée dans les essais cliniques pédiatriques ou dans les rapports post-commercialisation.

7.1.4 Personnes âgées

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

Les patients âgés peuvent présenter une insuffisance rénale et hépatique asymptomatique. Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN à cette population de patients (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les avantages de l'emploi d'IPP doivent être évalués par rapport au risque accru de fracture, étant donné que les patients de cette catégorie d'âge (plus de 71 ans) peuvent déjà être plus exposés aux fractures associées à l'ostéoporose. Si le traitement par un IPP s'impose, le patient doit être pris en charge conformément aux lignes directrices de traitement et faire l'objet d'une attention particulière (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Chez le patient âgé, les taux de cicatrisation des ulcères se comparent aux taux observés chez les patients plus jeunes. L'incidence des effets indésirables et des résultats anormaux des épreuves de laboratoire est également semblable dans tous les groupes d'âge. Il n'est donc pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient âgé; cependant, on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg / jour une fois le traitement établi, à moins qu'une suppression supplémentaire de la sécrétion acide ne s'impose.

Clarithromycine en comprimés, USP

Il faut envisager d'ajuster la posologie chez les patients âgés qui présentent une insuffisance rénale grave. Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des personnes âgées en bonne santé (de 65 à 81 ans) à qui on a donné 500 mg de clarithromycine aux 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont augmenté. L'ASC a aussi augmenté. Ces modifications dans la pharmacocinétique correspondent à ce que l'on sait du ralentissement de la fonction rénale attribuable au vieillissement. Dans des études cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des événements indésirables comparativement à des patients plus jeunes.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

L'amoxicilline étant éliminée en grande partie par le rein, le risque de réactions toxiques à ce médicament pourrait être plus élevé chez les patients présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients plus âgés risquent davantage de présenter une diminution de la fonction rénale, la dose du médicament devra être déterminée avec prudence, et il serait utile de surveiller la fonction rénale.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés ($\geq 3\%$) par les patients qui ont reçu la trithérapie ont été la diarrhée (7 %), les céphalées (6 %) et l'altération du goût (5 %).

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Dans le cadre d'études cliniques à court et à long terme de phases II et III, plus de 10 000 patients répartis dans le monde ont fait l'objet de traitements comportant la prise de lansoprazole en capsules à libération prolongée suivant divers schémas posologiques et pendant des périodes variables. En général, le traitement par le lansoprazole a été bien toléré.

Clarithromycine en comprimés, USP

La majorité des effets secondaires observés au cours d'études cliniques portant sur 3 563 patients traités par la clarithromycine étaient de nature légère et transitoire. Moins de 3 % des patients adultes ne présentant pas d'infections mycobactériennes ont abandonné le traitement à cause d'effets secondaires dus au médicament. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés chez les adultes qui ont reçu la clarithromycine ont été les nausées, la diarrhée, la douleur abdominale, la dyspepsie, les céphalées, l'altération du goût et les vomissements.

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.

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

Les patients qui recevaient la trithérapie de 7 jours ont signalé moins d'effets indésirables que ceux qui recevaient la trithérapie de 10 et de 14 jours. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets indésirables signalés entre les patients qui recevaient la trithérapie de 10 et ceux qui recevaient la trithérapie de 14 jours. Aucun effet indésirable lié au traitement n'a été observé à un taux significativement plus élevé à la suite de l'administration de la trithérapie qu'à la suite de l'administration de l'une ou l'autre des bithérapies.

Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline

Dans le cadre d'essais cliniques portant sur le lansoprazole en association avec la clarithromycine et l'amoxicilline, aucun effet indésirable lié à ces associations médicamenteuses n'a été observé. Les effets indésirables qui ont fait leur apparition se sont limités aux effets déjà signalés à la suite de l'administration du lansoprazole, de la clarithromycine ou de l'amoxicilline.

Pour plus de détails sur les effets indésirables du lansoprazole, de la clarithromycine et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les effets indésirables suivants ont été signalés par le médecin traitant comme ayant une relation possible ou probable avec le traitement chez au moins 1 % des patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée qui avaient participé à des études comparatives avec un placebo ou un autre médicament actif ([tableaux 3](#) et [tableaux 4](#), respectivement). La fréquence de ces effets est exprimée en pourcentage entre parenthèses.

Tableau 3 – Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives avec placebo à court terme (base de données de Takeda* sur l'innocuité)

Système organique / effet indésirable [†]	Lansoprazole [‡] N = 817 N (%)	Placebo N = 254 N (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	29 (3,5)	6 (2,4)
Douleur abdominale	19 (2,3)	3 (1,2)
Nausées	9 (1,1)	5 (2,0)
Vomissements	7 (0,9)	3 (1,2)
Épreuves de laboratoire		
Anomalies de la fonction hépatique	2 (0,2)	3 (1,2)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	63 (7,7)	31 (12,2)
Étourdissements	8 (1,0)	2 (0,8)
* Takeda Pharmaceuticals America Inc.		
† Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou un placebo.		
‡ Doses de 15, de 30 et de 60 mg une fois par jour pendant 4 à 8 semaines.		

D'après la base de données de Takeda sur l'innocuité (données tirées de toutes les études à court terme de phases II et III), on a observé au moins un effet indésirable pendant le traitement chez 715 patients sur 1 359 (52,6 %) ayant reçu le lansoprazole; de ceux-ci, 276 patients sur 1 359 (20,3 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement. Toujours dans le cadre de toutes les études à court terme de phases II et III, 150 patients sur 254 (59,1 %) ayant reçu un placebo ont signalé

l'apparition d'au moins un effet indésirable pendant le traitement; de ceux-ci, 56 patients sur 254 (22,0 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

Les effets indésirables le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menées en Europe étaient la diarrhée (3,3 %), les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (2,3 %), les céphalées (1,5 %), la constipation (1,2 %), l'asthénie (1,1 %), les étourdissements (1,1 %) et la douleur abdominale (1,0 %). Les effets indésirables le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menées en Asie étaient les anomalies non précisées des résultats d'épreuves de laboratoire (7,3 %), l'éosinophilie (1,0 %) et l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (SGPT ou ALT) (1,0 %).

Tableau 4 – Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives à court terme (base de données de Takeda* sur l'innocuité)

Système organique / effet indésirable[†]	Lansoprazole[‡] N = 817 (%)	Placebo N = 254 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Douleur abdominale	8 (1,2)	3 (0,8)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	7 (1,1)	1 (0,3)
* Takeda Pharmaceuticals America, Inc.		
† Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou un placebo.		
‡ Doses de 15, de 30 et de 60 mg une fois par jour pendant 4 à 8 semaines.		

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

Les autres effets indésirables signalés comme étant possiblement ou probablement liés au traitement (< 3 %) dans le cadre d'essais cliniques, lorsque les 3 composants de ce traitement ont été administrés en concomitance, sont énumérés ci-dessous et divisés par système organique :

Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale, selles foncées, sécheresse de la bouche/soif, glossite, démangeaisons rectales, nausées, candidose buccale, stomatite, décoloration de la langue, trouble de la langue, vomissements
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Myalgie
Troubles du système nerveux :	Confusion, étourdissements
Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins :	Vaginite, candidose vaginale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Troubles respiratoires
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Réactions cutanées

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les effets indésirables supplémentaires suivants (classés par système organique) ont été signalés chez moins de 1 % des patients ou sujets ayant pris part à des études nationales ou internationales ou sont apparus depuis la mise en marché du lansoprazole. D'autres effets indésirables ont été observés pendant le suivi effectué après la commercialisation; voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché.](#)

Affections hématologiques et du système lymphatique :	Anémie, hémolyse, lymphadénopathie
Troubles cardiaques :	Angine, arythmie, bradycardie, infarctus du myocarde, palpitations, syncope, tachycardie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Surdité, trouble de l'oreille, otite moyenne, acouphènes
Troubles endocriniens :	Diabète, goitre, hypothyroïdie
Troubles oculaires :	Vision anormale, vision trouble, conjonctivite, diplopie, sécheresse oculaire, douleur oculaire, troubles photophobie, dégénérescence rétinienne, lacune du champ visuel.

Troubles gastro-intestinaux :	Distension abdominale, halitose, selles anormales, bézoard, carcinoïdes gastriques, cardiospasme, colite, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, entérite, éructations, sténose œsophagienne, ulcère œsophagien, œsophagite, couleur anormale des selles, flatulences, nodules gastriques/polypes fundiques, gastro-entérite, troubles gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hémorragie gingivale, hématomène, augmentation de la salivation, méléna, ulcères buccaux, candidose buccale, affections du rectum, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, troubles de la langue, colite ulcéreuse, stomatite ulcéreuse
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Asthénie, douleur thoracique (sans autres précisions), frissons, œdème, fièvre, douleur générale, malaise, soif
Foie et voies biliaires :	Cholélithiase
Troubles du système immunitaire :	Réaction allergique
Infections et infestations :	Candidose, infection (sans autres précisions)
Investigations :	Perte/gain de poids
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Anorexie, déshydratation, goutte, augmentation de l'appétit, hyperglycémie/hypoglycémie, œdème périphérique
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Arthralgie, arthrite, affections des os, troubles articulaires, crampes aux jambes, douleurs musculosquelettiques, myalgie, myasthénie, cervicalgie, rigidité de la nuque, synovite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) :	Carcinome
Troubles du système nerveux :	Rêves anormaux, agitation, amnésie, accident vasculaire cérébral/infarctus cérébral, convulsions, étourdissements, hémiparésie, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, migraine, paresthésie, parosmie, somnolence, perte de goût, altération du goût, tremblements, vertige

Troubles psychiatriques :	Anxiété, apathie, confusion, dépersonnalisation, dépression, labilité émotionnelle, hallucinations, hostilité aggravée, insomnie, baisse de la libido, augmentation de la libido, nervosité, névrose, troubles de la pensée, trouble du sommeil
Troubles rénaux et urinaires :	Dysurie, calcul rénal, douleur rénale, polyurie, douleur de l'urètre, fréquence urinaire, troubles urinaires, miction impérieuse
Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins :	Menstruations anormales, augmentation du volume des seins, sensibilité des seins, dysménorrhée, gynécomastie, impuissance, leucorrhée, ménorragie, trouble menstruel, douleur pelvienne, affection péniennne, trouble des testicules, vaginite
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Asthme, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, syndrome grippal, hémoptysie, hoquet, néoplasie du larynx, affections pleurales, pneumonie, stridor, inflammation/infection des voies respiratoires supérieures
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Acné, alopecie, dermatite de contact, sécheresse de la peau, éruption fixe, anomalies de la pilosité, éruption maculopapuleuse, anomalies des ongles, prurit, éruptions cutanées, cancer de la peau, trouble de la peau, transpiration, urticaire
Procédures chirurgicales et médicales :	Vasodilatation
Troubles vasculaires :	Hypertension/hypotension, choc (insuffisance circulatoire)

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

Clarithromycine en comprimés, USP

Les effets indésirables suivants de la monographie de produit de la clarithromycine, signalés pendant les essais cliniques et pendant la surveillance post-commercialisation, sont fournis à titre d'information :

Affections hématologiques et du système lymphatique :	Anémie, éosinophilie, leucopénie, thrombocythémie. Des cas isolés de thrombopénie ont été signalés.
--	---

Troubles cardiaques :	Comme avec d'autres macrolides, on a rarement signalé les effets suivants avec la clarithromycine : tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.
Troubles de l'oreille et du labyrinthe :	Trouble de l'oreille. On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.
Troubles oculaires :	Vision anormale, conjonctivite.
Troubles gastro-intestinaux :	Douleur abdominale (2 %), constipation, diarrhée (3 %), sécheresse de la bouche, dyspepsie (2 %), flatulence, trouble gastro-intestinal, glossite, nausées (4 %), candidose buccale, colite pseudomembraneuse, stomatite, décoloration de la langue, vomissements (1 %). Des cas de décoloration des dents ont été signalés chez des patients traités par la clarithromycine. La décoloration des dents est généralement réversible avec un nettoyage dentaire professionnel. Dans des études portant sur des adultes souffrant de pneumonie où l'on a comparé la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, il y avait un nombre significativement moindre d'effets secondaires touchant l'appareil digestif chez les patients qui avaient reçu de la clarithromycine.
Troubles généraux et réactions au point d'administration :	Asthénie, douleur thoracique, douleur.
Foie et voies biliaires :	Hépatomégalie. Comme d'autres macrolides, la clarithromycine a rarement entraîné des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment : augmentation des taux d'enzymes hépatiques et hépatite hépatocellulaire ou hépatite cholestatique, avec ou sans ictère. Ce dysfonctionnement peut être grave et est habituellement réversible. En de très rares occasions, une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves ou à la prise de médicaments concomitants.
Infections et infestations :	Infection.
Investigations :	Comme pour les autres macrolides, on a rarement signalé un allongement de l'intervalle QT avec la clarithromycine.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Anorexie. On a signalé de rares cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :	Dorsalgie
Troubles du système nerveux :	Désorientation, étourdissements, céphalées (2 %), somnolence, altération du goût (2 %), acouphènes, vertige. Des effets secondaires touchant le système nerveux central (y compris des convulsions) ont parfois été signalés avec l'érythromycine, un autre macrolide. Des cas de modification de l'odorat, généralement en association avec une altération du goût ou une perte de goût, ont également été rapportés.
Troubles psychiatriques :	Anxiété, confusion, dépersonnalisation, dépression, hallucinations, insomnie, nervosité, cauchemars, psychose.
Troubles rénaux et urinaires :	Hématurie.
Troubles de l'appareil reproducteur ou des seins :	Dysménorrhée, candidose vaginale, vaginite.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :	Asthme, accroissement de la toux, dyspnée, pharyngite, rhinite.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Prurit, éruption cutanée, transpiration; des réactions allergiques allant de l'urticaire à l'éruption cutanée légère à l'anaphylaxie et au syndrome de Stevens-Johnson ont été observées avec la clarithromycine administrée par voie orale.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Comme avec les autres pénicillines, des réactions indésirables attribuables à des phénomènes de sensibilité peuvent survenir. Ces réactions se produisent le plus souvent chez des sujets qui ont des antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines ou aux céphalosporines, et chez ceux qui ont des antécédents d'allergies, d'asthme, de rhume des foins et d'urticaire.

Les effets indésirables ci-après ont été signalés avec l'utilisation de l'amoxicilline.

- Affections hématologiques et du système lymphatique :** Des cas d'anémie, de thrombopénie, de purpura thrombopénique, d'éosinophilie, de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose ont été signalés chez des patients sous pénicillinothérapie. Ces manifestations sont habituellement réversibles à l'arrêt de l'administration du traitement et sont considérées comme des réactions d'hypersensibilité. Des cas d'anémie, y compris d'anémie hémolytique, ont également été documentés.
- Troubles gastro-intestinaux :** Nausées, vomissements et diarrhée, colite hémorragique et pseudomembraneuse. Des cas de maladies associées à *Clostridium difficile* (MACD) ont été signalés avec l'emploi d'un bon nombre d'antibiotiques, y compris l'amoxicilline. Des cas de glossite, de glossophytie, de stomatite, de candidose cutanéomuqueuse, de coloration (brune, jaune ou grise) des dents ont été signalés. La plupart ont été observés chez des enfants. Dans la plupart des cas, le brossage et le nettoyage des dents ont eu raison de la coloration, qui a soit diminué ou disparu.
- Foie et voies biliaires :** Des dysfonctionnements hépatiques comprenant l'ictère cholestatique, la cholestase hépatique et l'hépatite cytolytique aiguë, ont été rapportés.

**Troubles du système
immunitaire :**

De nombreux cas d'éruptions cutanées ont été signalés. Quelques cas, peu fréquents, de réactions évoquant une maladie sérique ont été signalés, dont des cas d'urticaire, d'érythème, d'érythème polymorphe, d'œdème de Quincke et de prurit. De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de dermatite bulleuse, de dermatite exfoliative, de pustulose exanthématique aiguë généralisée et de vasculite d'hypersensibilité ont été signalés.

L'**anaphylaxie** est la réaction la plus grave qui soit survenue; les cas observés ont généralement été associés à l'administration parentérale du médicament.

Remarque : On peut maîtriser l'urticaire, d'autres éruptions cutanées et des réactions évoquant une maladie sérique en administrant des antihistaminiques et, au besoin, des corticostéroïdes à action générale. De telles réactions commandent l'arrêt du traitement, sauf si, de l'avis du médecin, la maladie traitée menace le pronostic vital et que seule l'amoxicilline (sous forme de trihydrate d'amoxicilline) peut permettre de lutter contre elle. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'administration immédiate d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes intraveineux.

Investigations :

Une augmentation modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) a été observée, en particulier chez les nourrissons, mais la portée de ce phénomène n'est pas connue. Une augmentation transitoire des concentrations sériques de la phosphatase alcaline et de la lactico-déshydrogénase a également été observée, mais ces concentrations sont redevenues normales après l'arrêt du traitement par l'amoxicilline. Une hausse de la créatinine ou de l'urée sanguine peut également survenir.

Troubles du système nerveux :

Comme c'est le cas avec les autres pénicillines, la toxicité aiguë ou chronique ne constitue pas un problème clinique. Bien que les pénicillines ne traversent généralement la barrière hémato-encéphalique qu'à un degré minime, les réactions toxiques mentionnées ci-dessus peuvent se produire si des doses massives (plusieurs grammes par jour) sont administrées à des personnes âgées, à des patients qui souffrent de méningite ou d'insuffisance rénale. L'administration de doses extrêmement élevées peut cependant produire des convulsions. Lorsque la concentration d'une pénicilline est très élevée dans le liquide céphalorachidien, des symptômes neurotoxiques comme une myoclonie, des convulsions et une dépression de la conscience peuvent apparaître. Le cas échéant, il faut interrompre l'administration du médicament ou en réduire la dose, sans quoi le syndrome peut évoluer jusqu'au coma et au décès. Des cas d'étourdissements, d'hyperkinésie et d'hyperactivité ont également été signalés.

Troubles psychiatriques :

Des cas d'agitation, d'anxiété, d'insomnie, de confusion et de modifications du comportement ont également été signalés.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Éruption maculopapuleuse érythémateuse.

Troubles rénaux et urinaires :

Cristallurie. La néphrite interstitielle (oligurie, protéinurie, hématurie, cylindres hyalins, pyurie) et la néphropathie sont peu fréquentes, et habituellement associées à l'administration de fortes doses par voie parentérale. Cependant, ces réactions ont été observées avec toutes les pénicillines. De telles réactions surviennent en réponse à une hypersensibilité et sont généralement accompagnées de fièvre, d'éruptions cutanées et d'éosinophilie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**Conclusions des essais cliniques****Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP**

Les modifications suivantes des résultats d'épreuves de laboratoire ont également été considérées comme des effets indésirables du lansoprazole : anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (SGOT ou AST), d'alanine

aminotransférase (SGPT ou ALT), de créatinine, de phosphatase alcaline, de gammaglobulines et de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), baisse ou augmentation du nombre de globules blancs, anomalies de la numération leucocytaire, du rapport albumine/globuline (A/G) et de la numération érythrocytaire, bilirubinémie, éosinophilie, hyperlipidémie, baisse ou augmentation des concentrations d'électrolytes, baisse ou augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de glucocorticoïdes, augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH), numération plaquettaire élevée/faible/anormale et taux de gastrine accru. On a également signalé des anomalies des urines, dont les suivantes : albuminurie, glycosurie et hématurie. De plus, d'autres cas isolés d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été signalés.

La mesure des taux de SGOT (AST) et de SGPT (ALT) dans le cadre d'études comparatives avec placebo a permis de conclure que 0,4 % (4/978) et 0,4 % (11/2 677) des patients, ayant reçu le placebo et le lansoprazole, ont présenté des augmentations enzymatiques dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la normale à la dernière visite de l'étude. Aucun des patients ayant pris le lansoprazole n'a fait état d'ictère au cours de l'étude.

Pour de plus amples renseignements concernant les changements des valeurs de laboratoire avec l'amoxicilline, voir la monographie respective, à la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Clarithromycine en comprimés, USP

Les valeurs de laboratoire anormales pouvant avoir une signification clinique et signalées au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentées au [Tableau 5](#).

Tableau 5 - Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang chez des patients présentant des infections respiratoires ou cutanées et traités par la clarithromycine en comprimés

Système, appareil ou organe	Valeurs de laboratoire	Fréquence
Épreuves de laboratoire	Hausse du taux d'alanine aminotransférase	Peu fréquent (moins de 1 %)
	Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	
	Hausse des taux de gamma-glutamyltransférase	
	Élévation de la phosphatase alcaline sérique	
	Élévation du lactate déshydrogénase sérique	
	Hausse de la bilirubinémie	
	Élévation de la créatinine sérique	
	Réduction de la numération leucocytaire	
	Prolongation du temps de prothrombine	1 %
	Élévation de l'azote uréique du sang	4 %

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Les effets indésirables suivants ont été signalés au cours du suivi effectué après la commercialisation. On ne peut estimer leur fréquence, étant donné que ceux-ci ont été signalés à titre volontaire par une population de dimension inconnue. À cause de la nature non contrôlée de ces déclarations spontanées, on ne peut établir une relation évidente de cause à effet avec le lansoprazole.

Affections hématologiques et du système lymphatique :	Agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombopénie et purpura thrombopénique thrombotique
Troubles gastro-intestinaux :	Colite, pancréatite, vomissements
Foie et voies biliaires :	Hépatotoxicité
Troubles du système immunitaire :	Réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	Hypomagnésémie
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Myosite, ostéoporose et fractures associées à l'ostéoporose
Troubles du système nerveux :	Trouble de l'élocution
Troubles rénaux et urinaires :	Néphrite interstitielle (avec progression possible vers une insuffisance rénale), rétention urinaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	Réactions dermatologiques graves, y compris les suivantes : lupus érythémateux cutané, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (dont certaines ont entraîné le décès)

À la suite de l'exposition d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance et des études cliniques) au lansoprazole, les effets indésirables ophtalmiques le plus souvent signalés sont l'amblyopie (13 cas) et la vision trouble (67 cas) d'après la terminologie MedDRA. Tous les 13 cas d'amblyopie ont été signalés en utilisant le mot ou l'expression « vision trouble ou brouillée ». Seulement 2 de ces 13 cas ont été considérés comme étant graves, et tous deux sont issus de déclarations étrangères comportant très peu de détails. Parmi les 67 cas de « vision trouble » qui ont été signalés, 10 ont été jugés comme étant graves et pourraient être associés à une névrite ou à une neuropathie optique, qu'on croit ou non liés à la prise du médicament. Dans 2 de ces 10 cas, l'un des

ophtalmologistes qui les ont évalués a proposé un diagnostic de neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA). De ces 10 cas, 8 proviennent de déclarations étrangères. Seulement 2 cas graves provenant de déclarations faites aux États-Unis impliquent un rapport de vision trouble. Tous deux ont été déclarés par des consommateurs et ne comportent aucune information détaillée. Aucun médecin n'a évalué la relation possible de cause à effet dans ces deux cas.

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

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu ont été signalés après la commercialisation (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).

Clarithromycine en comprimés, USP

La liste suivante des effets indésirables est une compilation des effets indésirables provenant de la pharmacovigilance et d'essais cliniques post-commercialisation pour toutes les préparations de clarithromycine.

Tableau 6 – Effets indésirables de la clarithromycine signalés après la commercialisation du produit

Système, appareil ou organe	Événement indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Agranulocytose, leucopénie, thrombopénie
Troubles cardiaques ¹	Fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, extrasystoles, palpitations, torsades de pointes, tachycardie ventriculaire
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Surdité, troubles de l'ou�ie, perte de l'ou�ie ² , acouphènes, vertiges
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, éructations, œsophagite, flatulence, gastrite, glossite, pancréatite, stomatite, coloration anormale de la langue, coloration anormale des dents, vomissements
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Asthénie
Troubles hépatobiliaires	Anomalie de la fonction hépatique, hépatite, cholestase, insuffisance hépatique ³ , jaunisse (cholostatique et hépatocellulaire)
Troubles du système immunitaire	œdème de Quincke, réaction anaphylactique, réaction

Système, appareil ou organe	Événement indésirable
	anaphylactoïde, anaphylaxie, hypersensibilité
Infections et infestations	Candidose, cellulite, colite pseudomembraneuse, infection vaginale
Épreuves de laboratoire	Anomalie du rapport albumine/globuline, augmentation des taux d'alanine aminotransférase, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, élévation de la créatinine sérique, élévation de l'azote uréique du sang, augmentation du rapport international normalisé (RIN) ⁴ , augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalie des tests de la fonction hépatique, prolongation du temps de prothrombine ⁴ , anomalie de la couleur de l'urine ⁵
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie, diminution de l'appétit
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Raideur musculosquelettique, myalgie, myopathie, rhabdomyolyse ⁶
Troubles du système nerveux	Agueusie, altération de l'odorat, anosmie, convulsions, étourdissements, dysgueusie, dyskinésie, céphalée, perte de conscience, paresthésie, parosmie, tremblements, somnolence, myasthénie grave
Troubles mentaux	Rêves anormaux, anxiété, cauchemars, confusion, dépersonnalisation, dépression, désorientation, hallucination, insomnie, manie, psychose
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle, insuffisance rénale
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme, embolie pulmonaire
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Acné, dermatite bulleuse, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), purpura de Henoch-Schönlein, hyperhidrose, prurit, éruption cutanée, éruptions cutanées légères, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, urticaire
Troubles vasculaires	Hémorragie ⁴ , vasodilatation
<p>¹ Comme avec d'autres macrolides, on a signalé les effets suivants avec la clarithromycine : allongement de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointes.</p> <p>² On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après l'abandon du traitement, chez des patients recevant de la clarithromycine.</p> <p>³ Le dysfonctionnement hépatique peut être grave et est habituellement réversible. Une insuffisance</p>	

Système, appareil ou organe	Événement indésirable
	hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et à la prise de médicaments concomitants.
4	Lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine.
5	Symptôme d'insuffisance hépatique.
6	Dans certains des rapports de cas de rhabdomyolyse, la clarithromycine était administrée en concomitance avec des médicaments connus pour être associés à la rhabdomyolyse (comme des statines, des fibrates, de la colchicine ou de l'allopurinol).

Colchicine

Des cas de toxicité par la colchicine ont été signalés après la commercialisation de la clarithromycine lorsque celle-ci était administrée en concomitance avec la colchicine, surtout chez les patients âgés, dont certains souffraient d'insuffisance rénale. Des décès ont été signalés chez certains de ces patients (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Réactions gastro-intestinales : Des cas de syndrome d'entéocolite induite par les médicaments ont été rapporté chez des patients recevant des médicaments contenant de l'amoxicilline (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, immunitaire](#)).

Troubles neurologiques : L'amoxicilline peut entraîner des cas de méningite aseptique de fréquence inconnue.

Autres troubles du système immunitaire : Syndrome de Kounis

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Des cas de maladie à IgA linéaire ont également été signalés chez des patients recevant des produits pharmaceutiques contenant de l'amoxicilline.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

- La clarithromycine est contre-indiquée en cas d'administration concomitante avec :
 - l'astémizole,
 - le cisapride,
 - la colchicine,
 - la dompéridone,
 - les alcaloïdes de l'ergot (p. ex. ergotamine, dihydroergotamine),
 - le lométapide,
 - la lovastatine ou la simvastatine,
 - le midazolam administré par voie orale,
 - le pimozide,
 - le saquinavir ou le ritonavir,
 - la terfénaire,

- le ticagrélor ou la ranolazine.
- Le lansoprazole est contre-indiqué en cas d'administration concomitante avec la rilpivirine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- La clarithromycine inhibe les isoformes 3A du cytochrome P450 (CYP3A) et le transporteur d'efflux, les glycoprotéines P (gp-P). L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par la CYP3A ou transportés par les gp-P peut causer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et entraîner des problèmes d'innocuité cliniquement significatifs.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Le lansoprazole est métabolisé par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P450, plus précisément par CYP3A et CYP2C19. Des études effectuées chez des sujets sains ont montré que le lansoprazole n'occasionnait pas d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique avec d'autres médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome P450, comme la warfarine, l'antipyrine, l'indométhacine, l'acide acétylsalicylique, l'ibuprofène, la phénytoïne, la prednisone, le diazépam, la clarithromycine, le propranolol, l'amoxicilline ou la terfénaire. Ces produits sont métabolisés par diverses isoenzymes du cytochrome P450, notamment CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A.

Médicaments qui inhibent ou induisent le CYP2C19

Les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au lansoprazole. Les inducteurs du CYP2C19 peuvent réduire l'exposition systémique au lansoprazole.

Médicaments dont l'absorption dépend du pH

L'emploi du lansoprazole occasionne une inhibition importante et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique; aussi, ce produit peut nuire à l'absorption de médicaments dont la biodisponibilité dépend étroitement du pH gastrique (p. ex. le kétoconazole, les esters de l'ampicilline, les sels de fer et la digoxine).

Clarithromycine en comprimés, USP

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par la CYP3A ou transportées par les gp-P du foie et de l'intestin. Certains médicaments peuvent inhiber ou induire les activités de la CYP3A ou des gp-P. L'administration de tels inhibiteurs ou inducteurs peut influencer sur le métabolisme. Dans certains cas, la concentration sérique du médicament peut augmenter, et dans d'autres, elle peut diminuer. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

On a signalé que la clarithromycine inhibe la CYP3A et les gp-P. Cette action peut entraîner une élévation ou une prolongation des concentrations sériques des médicaments qui sont aussi métabolisés par la CYP3A ou transportés par les gp-P lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

On doit utiliser la clarithromycine avec prudence chez les patients recevant un traitement par d'autres médicaments connus pour être des substrats de la CYP3A ou des gp-P, surtout si ces derniers ont une marge thérapeutique étroite (p. ex. la carbamazépine) ou sont fortement métabolisés par la CYP3A ou transportés par les gp-P. On peut envisager des ajustements de la dose, et lorsque c'est possible, on doit surveiller étroitement les concentrations sériques de ces médicaments chez les patients qui reçoivent la clarithromycine en concomitance.

Avec certains médicaments, l'administration de la clarithromycine en concomitance est contre-indiquée ou devrait être évitée (voir [Tableau 8](#)).

Effets de la clarithromycine sur d'autres médicaments :

On sait ou on soupçonne que les médicaments ou classes de médicaments suivants sont métabolisés par la même isoenzyme du CYP3A : alprazolam, astémizole, carbamazépine, cilostazol, cisapride, cyclosporine, disopyramide, dompéridone, alcaloïdes de l'ergot, ibrutinib, lomitapide, lovastatine, méthylprednisolone, midazolam, oméprazole, anticoagulants oraux (p. ex. warfarine, rivaroxaban, apixaban), antipsychotiques atypiques (p. ex. quétiapine), pimozide, quinidine, rifabutine, sildénafil, simvastatine, tacrolimus, terfénaire, triazolam et vinblastine, mais cette liste n'est pas complète. Voir [9.4 interactions médicament-médicament](#).

Anticoagulants oraux à action directe : Le dabigatran, un anticoagulant oral à action directe, est un substrat du transporteur d'efflux gp-P. Le rivaroxaban et l'apixaban sont métabolisés par la CYP3A4 et sont également des substrats pour la gp-P. On doit faire preuve de prudence lorsque la clarithromycine est coadministrée avec ces agents, surtout chez des patients qui présentent un risque élevé de saignements. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#).

9.4 Interactions médicament-médicament

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Le [Tableau 7](#) résume les interactions médicamenteuses établies et potentielles avec le lansoprazole.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le lansoprazole

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antirétroviraux	É	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	<p>Rilpivirine L'administration concomitante est contre-indiquée en raison d'une diminution importante de l'exposition et d'une perte de l'effet thérapeutique (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Atazanavir L'administration concomitante d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ^{MD}).</p> <p>Nelfinavir L'administration concomitante d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT^{MD}).</p> <p>Saquinavir La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			<p>saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE^{MD}).</p> <p>L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC et la C_{max} du saquinavir (hausse de 82 % et de 75 %, respectivement).</p>
Clopidogrel	EC	-	<p>L'administration concomitante de lansoprazole et de clopidogrel chez des sujets sains n'a eu aucun effet cliniquement important sur l'exposition au métabolite actif du clopidogrel ni sur l'inhibition plaquettaire induite par le clopidogrel.</p> <p>Aucun ajustement de la dose de clopidogrel n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en même temps qu'une dose approuvée de lansoprazole.</p>
CYP450			

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	É, EC	-	<p>Des rapports de cas, des résultats d'études de pharmacocinétique populationnelles publiés et des analyses rétrospectives portent à croire que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques attribuables au méthotrexate. Cependant, aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses entre le méthotrexate administré à forte dose en concomitance avec des IPP n'a été menée.</p> <p>Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une durée de 8 jours menée chez 28 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (qui devaient prendre des doses hebdomadaires de 7,5 à 15 mg de méthotrexate à long terme), l'administration pendant 7 jours de naproxène à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de lansoprazole à raison de 30 mg par jour n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'innocuité de cette association médicamenteuse, aucune réaction indésirable grave n'a été observée. En revanche, cette étude a été menée avec de faibles doses de méthotrexate. Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec le méthotrexate administré à fortes doses n'a été menée.</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Sucralfate	EC	Lansoprazole : ASC ↓, C _{max} ↓	Les inhibiteurs de la pompe à protons doivent être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate. Au cours des essais cliniques, des antiacides ont été administrés avec le lansoprazole, et rien ne permettait de penser que cela ait pu avoir un effet sur l'efficacité du lansoprazole (voir 10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides).
Tacrolimus	É	Augmentation du taux sanguin	L'administration concomitante de lansoprazole et de tacrolimus peut faire augmenter le taux sanguin de tacrolimus, particulièrement chez les patients ayant subi une transplantation qui sont des métaboliseurs lents ou intermédiaires du CYP2C19.
Théophylline (CYP1A2, CYP3A)	EC	Augmentation de 10 % de la clairance de la théophylline	<p>Il est peu probable qu'une légère augmentation de la clairance de la théophylline ait des conséquences cliniques.</p> <p>Il se peut que, dans certains cas, on doive adapter la posologie de la théophylline au début ou à l'arrêt d'un traitement par le lansoprazole afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace.</p> <p>Il faut surveiller le patient lors de la coadministration de lansoprazole et de théophylline.</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	É, EC	↑ RIN et du temps de prothrombine	Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de warfarine et d'une dose unique ou de doses multiples de 60 mg de lansoprazole n'a pas entraîné de modification du comportement pharmacocinétique des énantiomères de la warfarine ni du temps de prothrombine. Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine chez des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, dont le lansoprazole, avec de la warfarine. Une augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut causer des saignements anormaux, voire la mort. Il peut être nécessaire d'effectuer la surveillance des patients qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la warfarine pour
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique			

Clarithromycine en comprimés, USP

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part, est présentée au [Tableau 8](#).

Le choix des médicaments énumérés dans le [Tableau 8](#) repose sur des essais cliniques ou des rapports de cas d'interactions médicamenteuses, ou sur d'éventuelles interactions en raison du mécanisme attendu de l'interaction.

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec la clarithromycine

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
Astémizole* / terfénadine	EC	des concentrations du métabolite acide de la terfénadine ↑ de l'intervalle QT	On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme l'allongement de

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			<p>l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p> <p>Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de clarithromycine en comprimés et de terfénadine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois supérieures et à un allongement de l'intervalle QT. Des effets semblables ont été observés au moment de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.</p>
Atazanavir	EC	<p>↑ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ de l'ASC de l'atazanavir</p>	<p>La clarithromycine et l'atazanavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et d'atazanavir (400 mg une fois par jour) a fait doubler l'exposition à la clarithromycine et diminuer de 70 % l'exposition à la 14-OH-clarithromycine, avec une augmentation de 28 % de l'ASC de l'atazanavir.</p> <p>Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la dose chez les patients ayant une fonction rénale normale. Chez les patients qui ont une fonction rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL/min), il faut réduire la dose de clarithromycine de 50 %. Chez ceux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %, en utilisant une préparation appropriée de</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
<u>Antipsychotiques atypiques</u> (p. ex. quétiapine)	T	↑ potentielle des concentrations de quétiapine et autres antipsychotiques atypiques	<p>clarithromycine. Il ne faut pas administrer en concomitance des doses de clarithromycine supérieures à 1 000 mg par jour et des inhibiteurs de la protéase.</p> <p>La clarithromycine ne doit pas être utilisée en association avec la quétiapine à moins que la situation clinique le justifie. En raison de l'inhibition de la CYP3A par la clarithromycine, une augmentation des concentrations de quétiapine peut entraîner des réactions indésirables graves et pouvant mettre la vie en danger, incluant le syndrome malin des neuroleptiques.</p> <p>Pour les autres antipsychotiques atypiques (aripiprazole et rispéridone) métabolisés par la CYP3A4, il est également recommandé d'éviter l'administration concomitante avec la clarithromycine en raison des interactions pharmacocinétiques potentielles.</p>
<u>Inhibiteurs calciques</u> (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem)	É	↑ potentielle des concentrations de vérapamil	<p>La prudence est de mise lorsqu'on administre de la clarithromycine en concomitance avec des inhibiteurs calciques métabolisés par la CYP3A4 (p. ex. vérapamil, amlodipine, diltiazem) en raison du risque d'hypotension. Cette interaction peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de la clarithromycine et des inhibiteurs calciques. On a observé des cas d'hypotension, de bradyarythmies et d'acidose lactique chez des patients recevant en concomitance du vérapamil, qui appartient à la classe des inhibiteurs calciques.</p>
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de carbamazépine	<p>On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			cette dernière. Il faudrait envisager de surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
Cisapride* / pimozide	É	<p>↑ des concentrations de cisapride</p> <p>↑ des concentrations de pimozide</p>	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : allongement de l'intervalle QT et arythmies cardiaques, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointes. Des effets similaires ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et du pimozide en concomitance (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Colchicine	É	Toxicité potentielle de la colchicine	La colchicine est un substrat tant de la CYP3A que de la glycoprotéine P (gp-P), un transporteur transmembranaire. La clarithromycine et autres macrolides sont connus pour inhiber la CYP3A et les gp-P. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des gp-P ou de la CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Ce risque peut être encore accru par la prise concomitante de médicaments métabolisés par la glycoprotéine P ou de puissants inhibiteurs de la CYP3A. L'emploi concomitant de la clarithromycine et de la colchicine est contre-indiqué. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Cyclosporine	É	↑ des concentrations de cyclosporine	On a signalé des élévations des concentrations sériques de cyclosporine lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication à la cyclosporine chez les patients.
Didanosine	EC	Aucune modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez des patients infectés par le VIH (n = 12)	L'administration concomitante de clarithromycine en comprimés et de didanosine à 12 adultes infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification statistiquement significative de la pharmacocinétique de la didanosine.
Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	<p>On pense que la digoxine est un substrat du transporteur d'efflux, les gp-P, et on sait que la clarithromycine inhibe les gp-P. On sait que la clarithromycine inhibe les gp-P. Lorsqu'on administre en concomitance clarithromycine et digoxine, l'inhibition des gp-P par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la digoxine.</p> <p>On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois la clarithromycine en comprimés et de la digoxine.</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance, certains patients ont présenté des signes cliniques apparentés à la toxicité par la digoxine, y compris des arythmies. Il faut surveiller de près les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent la digoxine et la clarithromycine en concomitance.</p>
Disopyramide / quinidine	É	↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et d'allonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
		<p>QT (rarement signalée)</p> <p>Torsades de pointes</p>	<p>clarithromycine.</p> <p>Dans le cadre de la pharmacovigilance, on a signalé des cas de torsades de pointes lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il faut surveiller l'allongement de l'intervalle QT sur les électrocardiogrammes lorsqu'on administre la clarithromycine en concomitance avec ces médicaments.</p> <p>Il faut aussi surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine.</p> <p>Dans des rapports de pharmacovigilance, on a fait état de cas d'hypoglycémie lors de l'emploi concomitant de clarithromycine et de disopyramide. Il faut par conséquent exercer une surveillance de la glycémie pendant l'emploi concomitant de ces médicaments.</p>
Dompéridone	É, T	<p>↑ des concentrations de dompéridone, entraînant un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques</p>	<p>L'administration concomitante de dompéridone et de médicaments allongeant l'intervalle QT ou de puissants inhibiteurs du CYP3A4, comme la clarithromycine, est contre-indiquée.</p> <p>Des taux élevés de dompéridone chez des patients recevant un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la dompéridone en concomitance peuvent entraîner un allongement de l'intervalle QT et des arythmies cardiaques, y compris une tachycardie ventriculaire, une fibrillation ventriculaire et des torsades de pointes (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).</p>
<u>Alcaloïdes de l'ergot</u>	É	Réactions ischémiques	Des rapports de pharmacovigilance indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
Ergotamine / dihydroergotamine		potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	d'ergotamine ou de dihydroergotamine a été associée à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves, une dysesthésie et une ischémie des extrémités et d'autres tissus, dont le système nerveux central. L'administration concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Étravirine	EC	↓ de la clarithromycine ↑ de la 14-OH-clarithromycine	L'exposition à la clarithromycine était réduite par l'étravirine; cependant, les concentrations du métabolite actif, la 14-OH-clarithromycine, étaient accrues. Comme la 14-OH-clarithromycine est moins active contre le complexe <i>Mycobacterium avium</i> (MAC), l'activité globale contre cet agent pathogène peut être altérée; on devrait donc envisager des solutions de rechange à la clarithromycine pour traiter les infections à MAC.
Fluconazole	EC	↑ de la C _{min} et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg 1 f.p.j. et de clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. à 21 volontaires sains a fait augmenter la C _{min} moyenne et l'ASC de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre.
<u>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</u> Lovastatine / simvastatine	É	Rares cas de rhabdomyolyse	L'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine est contre-indiquée (voir 2 CONTRE-INDICATIONS), car ces statines sont fortement métabolisées par la CYP3A4 et l'administration concomitante de clarithromycine fait augmenter leur

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			<p>concentration sérique, ce qui a pour effet d'accroître le risque de myopathie, dont la rhabdomyolyse. Des cas de rhabdomyolyse ont été observés chez des patients prenant de la clarithromycine et ces statines en concomitance. Si le traitement par la clarithromycine ne peut être évité, l'administration de lovastatine ou de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement.</p>
Atorvastatine Rosuvastatine	É		<p>On a également signalé de rares cas de rhabdomyolyse chez des patients prenant de l'atorvastatine ou de la rosuvastatine en concomitance avec la clarithromycine. L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine.</p> <p>Des précautions s'imposent lorsque l'on prescrit la clarithromycine à des patients traités par une statine. Dans les cas où l'emploi concomitant de clarithromycine et d'une statine ne peut être évité, il est recommandé de prescrire la dose la plus faible possible de statine. L'utilisation d'une statine qui ne dépend pas du métabolisme de la CYP3A (p. ex. la fluvastatine) peut être envisagée. Il faut surveiller les patients pour déceler tout signe ou symptôme de myopathie.</p>
Itraconazole	EC, T	<p>↑ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations d'itraconazole</p>	<p>La clarithromycine et l'itraconazole sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, ce qui entraîne une interaction médicamenteuse bidirectionnelle. La clarithromycine peut augmenter les concentrations plasmatiques d'itraconazole, tandis que l'itraconazole peut augmenter les concentrations plasmatiques de clarithromycine. Il faut surveiller étroitement les patients prenant</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			l'itraconazole et la clarithromycine en concomitance afin de détecter tout signe ou symptôme d'effet pharmacologique accru ou prolongé.
Lansoprazole / oméprazole	EC	Légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine ↑ oméprazole, C _{max} et ASC ₀₋₂₄ ↑ des concentrations de clarithromycine	D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, on considère que ces données ne commandent pas la modification de la posologie. On a donné de la clarithromycine à 500 mg trois fois par jour en association avec l'oméprazole à 40 mg une fois par jour à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C _{max} , l'ASC ₀₋₂₄ et la t _{1/2} ont augmenté de 30 %, de 89 % et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration d'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.
<u>Anticoagulants oraux</u> Warfarine / acénocoumarol	É	↑ de l'effet anticoagulant	Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			<p>coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants.</p> <p>On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.</p> <p>Il y a un risque d'hémorragie grave et d'augmentations importantes du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine lorsque la clarithromycine est administrée en concomitance avec de la warfarine. Le RIN et le temps de prothrombine doivent être vérifiés fréquemment chez les patients qui reçoivent à la fois de la clarithromycine et des anticoagulants oraux.</p>
<p><u>Hypoglycémiant</u> <u>ants oraux</u> (p. ex. insuline)</p>	É, T	Hypoglycémie	<p>L'administration concomitante de clarithromycine et d'hypoglycémiant oraux (comme les sulfonilurées) ou d'insuline peut entraîner une importante hypoglycémie. Avec certains hypoglycémiant comme le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone, l'inhibition de l'enzyme CYP3A par la clarithromycine pourrait jouer un rôle et provoquer l'hypoglycémie lorsqu'ils sont utilisés en concomitance. Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée.</p>
<p><u>Inhibiteurs de la phosphodié</u> <u>stérase</u> (p. ex. sildénafil, tadalafil, vardénafil)</p>	T	↑ de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodié-stérase	<p>Le sildénafil, la tadalafil et le vardénafil sont métabolisés, du moins en partie, par la CYP3A, et la CYP3A peut être inhibée par la clarithromycine administrée en concomitance.</p> <p>L'administration de clarithromycine en concomitance avec du sildénafil, du tadalafil ou du vardénafil entraînerait vraisemblablement une augmentation</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			de l'exposition à l'inhibiteur de la phosphodiesterase. On doit envisager une diminution des doses de sildénafil, de tadalafil et de vardénafil lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec la clarithromycine.
Rifabutine	É	<p>↓ des concentrations de clarithromycine</p> <p>↑ des concentrations de rifabutine</p>	<p>D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut donc augmenter le risque de toxicité. Les concentrations de clarithromycine diminuent lorsqu'on administre la clarithromycine et la rifabutine en concomitance.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine et de rifabutine dans le traitement des infections à MAC a entraîné des cas d'uvéite associée à la rifabutine.</p> <p>Durant une étude cas-témoins chez des patients atteints de sida, l'administration concomitante de rifabutine et de clarithromycine a entraîné une réduction de 50 % approximativement des concentrations sériques de clarithromycine, une augmentation de 77 % approximativement de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps de la rifabutine et une augmentation de 236 % de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques-temps du métabolite actif de la rifabutine. L'augmentation des concentrations de rifabutine ou de son métabolite ont contribué à la survenue d'une uvéite (l'incidence de l'uvéite était de 14 % chez les patients pesant plus de 65 kg, de 45 % chez les patients pesant entre 55 et 65 kg et de 64 % chez les patients pesant moins</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			53 % et celle de l'indinavir, de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.
Saquinavir / ritonavir			Arythmie cardiaque pouvant mettre la vie en danger. L'emploi concomitant de la clarithromycine et de saquinavir/ritonavir est contre-indiqué. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS .
Saquinavir	EC	<p>↑ de l'ASC et de la C_{max} du saquinavir</p> <p>↑ de l'ASC de la clarithromycine</p>	<p>La clarithromycine et le saquinavir sont tous deux des substrats et des inhibiteurs de la CYP3A, et il existe des preuves d'une interaction médicamenteuse bidirectionnelle.</p> <p>L'administration concomitante de clarithromycine (500 mg deux fois par jour) et de saquinavir (capsules de gélatine molle, 1 200 mg trois fois par jour) à 12 volontaires sains a fait augmenter l'ASC et la C_{max} du saquinavir à l'état d'équilibre, qui étaient 177 et 187 % plus élevées qu'avec l'administration de saquinavir seulement. L'ASC et la C_{max} de la clarithromycine étaient approximativement 40 % plus élevées qu'avec l'administration de clarithromycine seulement.</p> <p>Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque les deux médicaments sont administrés en concomitance pendant une période limitée aux doses et dans les présentations étudiées.</p> <p>Il est possible que les observations provenant des études sur les interactions médicamenteuses ayant porté sur les capsules de gélatine molle ne soient pas représentatives des effets observés lors de l'usage de capsules de gélatine dure de</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			saquinavir. Il est également possible que les études sur les interactions médicamenteuses portant sur le saquinavir seul ne soient pas représentatives des effets observés avec le traitement par le saquinavir et le ritonavir. Lorsque le saquinavir est administré en concomitance avec le ritonavir, on doit penser aux effets possibles du ritonavir sur la clarithromycine.
Tacrolimus	T	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.
Théophylline	T	↑ potentielle des concentrations de théophylline	L'administration de la clarithromycine à des patients qui reçoivent de la théophylline peut être associée à une augmentation des concentrations sériques de cette dernière. On doit envisager la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients qui en reçoivent de fortes doses ou chez qui les concentrations au début du traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.
Toltérodine	T	↑ des concentrations sériques de toltérodine	La principale voie métabolique de la toltérodine passe par l'isoforme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6). Cependant, dans un sous-ensemble de la population dépourvu de CYP2D6, la voie métabolique identifiée passe par la CYP3A. Dans ce sous-ensemble de la population, l'inhibition de la CYP3A résulte en des concentrations sériques significativement plus élevées de toltérodine. Une diminution de la dose de toltérodine peut être nécessaire en

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
			présence d'inhibiteurs de la CYP3A, comme la clarithromycine, chez les métaboliseurs lents au niveau de la CYP2D6.
<p><u>Triazolobenzodiazépines</u> (p. ex. triazolam, alprazolam)</p> <p><u>Autres benzodiazépines connexes</u> (p. ex. midazolam)</p>	EC, É, T	↑ de l'ASC du midazolam	<p>Lorsque le midazolam a été administré en concomitance avec des comprimés de clarithromycine (500 mg deux fois par jour), l'ASC du midazolam a augmenté de 2,7 fois après l'administration du midazolam par voie intraveineuse et de 7 fois après son administration par voie orale. L'administration concomitante de midazolam oral et de clarithromycine est contre-indiquée. Voir 2 CONTRE-INDICATIONS. Si le midazolam est administré par voie intraveineuse en concomitance avec la clarithromycine, on doit surveiller étroitement le patient afin de pouvoir modifier la dose de midazolam.</p> <p>Les mêmes précautions devraient également s'appliquer aux autres benzodiazépines qui sont métabolisées par la CYP3A, y compris le triazolam et l'alprazolam. Dans le cas des benzodiazépines dont l'élimination ne dépend pas de la CYP3A (témazépam, nitrazépam, lorazépam), une interaction importante sur le plan clinique avec la clarithromycine est improbable.</p> <p>Des rapports postcommercialisation ont fait état d'interactions médicamenteuses et d'effets sur le système nerveux central (SNC) (p. ex. somnolence et confusion) lors de l'administration concomitante de clarithromycine et de triazolam. Il est suggéré de surveiller le patient pour noter toute augmentation éventuelle des effets pharmacologiques sur le SNC.</p>

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
Zidovudine	C	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de la clarithromycine en comprimés et de zidovudine à des adultes infectés par le VIH peut abaisser les concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. Comme la clarithromycine semble nuire à l'absorption de la zidovudine administrée concurremment par voie orale, on peut en grande partie éviter cette interaction en échelonnant les prises de clarithromycine et de zidovudine.
<u>Autres / médicaments métabolisés par la CYP3A</u> (p. ex. alfentanil, bromocriptine, cilostazol, méthylprednisolone, vinblastine)	É, T	Modification potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine ou la clarithromycine et un certain nombre d'autres médicaments métabolisés par la CYP3A, comme l'alfentanil, la bromocriptine, le cilostazol, la méthylprednisolone ou la vinblastine ont été signalées. Les concentrations sériques des médicaments métabolisés par la CYP3A doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments métabolisés par des isoformes du cytochrome P450 autres que la CYP3A</u> (p. ex. hexobarbital, phénytoïne et valproate)	É, T	Modification potentielle des concentrations sériques	Des interactions entre l'érythromycine ou la clarithromycine et des médicaments métabolisés par d'autres isoformes du cytochrome P450 (c.-à-d., autres que la CYP3A), comme l'hexobarbital, la phénytoïne et le valproate ont été signalées. Les concentrations sériques de ces médicaments doivent être surveillées étroitement chez les patients qui reçoivent en concomitance de l'érythromycine ou de la clarithromycine.
<u>Autres médicaments inducteurs du</u>	EC, T	↓ des concentrations de clarithromycine	De puissants inducteurs du métabolisme du cytochrome P450 comme l'éfavirenz, la névirapine, la rifampine, la rifabutine,

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaires cliniques
<u>système du cytochrome P450</u> (p. ex. éfavirenz, névirapine, rifampine, rifabutine, rifampicine, phénobarbital, rifapentine)			la rifampicine, le phénobarbital et la rifapentine* peuvent accélérer le métabolisme de la clarithromycine et diminuer ainsi les concentrations plasmatiques de cette dernière, tout en augmentant celles de la 14-OH-clarithromycine, métabolite qui est également microbiologiquement actif. Comme les activités microbiologiques de la clarithromycine et de la 14-OH-clarithromycine diffèrent selon les bactéries, l'effet thérapeutique escompté pourrait être compromis par l'administration en concomitance de clarithromycine et d'inducteurs enzymatiques.
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. * non commercialisée au Canada.			

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Tableau 9 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec l'amoxicilline

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Méthotrexate	T	↑ des concentrations de méthotrexate ↑ du risque de toxicité	Les pénicillines entrent en compétition avec le méthotrexate pour la sécrétion tubulaire rénale, ce qui entraîne une diminution de la clairance du méthotrexate. L'administration concomitante peut entraîner une hausse des concentrations sériques de méthotrexate et une augmentation du risque de toxicité.

Nom propre / nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Contraceptifs oraux	T	↓ de l'efficacité des contraceptifs oraux œstroprogestatifs	L'amoxicilline peut perturber la flore intestinale, entraînant ainsi une diminution de la réabsorption des œstrogènes et une diminution de l'efficacité des contraceptifs oraux œstroprogestatifs.
Probénécide	T	↑ des concentrations sériques d'amoxicilline	Le probénécide inhibe la sécrétion tubulaire rénale de l'amoxicilline. L'utilisation concomitante d'amoxicilline et de probénécide peut entraîner des concentrations élevées et prolongées d'amoxicilline dans le sang.
Tétracyclines	T	↓ de l'activité bactéricide des pénicillines	L'action bactériostatique des tétracyclines peut inhiber l'activité bactéricide des pénicillines.
Warfarine	T	Prolongation anormale du temps de prothrombine	Une prolongation anormale du temps de prothrombine (augmentation du rapport international normalisé [RIN]) a été signalée chez des patients recevant de l'amoxicilline et de la warfarine. Il faut donc effectuer une surveillance appropriée des patients qui reçoivent de la warfarine en concomitance. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose de l'anticoagulant oral pour maintenir l'effet anticoagulant au niveau désiré.

Légende : T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

La prise d'aliments fait diminuer la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'absorption du lansoprazole. En conséquence, il est recommandé d'administrer le lansoprazole le matin, avant le déjeuner.

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine en comprimés peut être administrée avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Clarithromycine en comprimés, USP

Le millepertuis (herbe de Saint-Jean ou *Hypericum perforatum*) est un inducteur de la CYP3A et peut accélérer le métabolisme de la clarithromycine. Cela peut se traduire par des concentrations infrathérapeutiques de clarithromycine conduisant à une réduction de l'efficacité.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Pendant un traitement par des médicaments antisécrétoires, on observe une augmentation du taux de chromogranine A (CgA) attribuable à une réduction de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN doit être arrêté 14 jours avant les mesures de CgA (voir [10.2 Pharmacodynamie, Propriétés pharmacodynamiques](#)).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Amoxicilline peut:

- provoquer des réactions faussement positives lors du test de la présence de glucose dans l'urine.
- fausser les résultats du dosage de l'œstriol chez les femmes enceintes

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée inhibe l'enzyme gastrique H⁺, K⁺-ATPase (pompe à protons) qui catalyse l'échange des ions H⁺ et K⁺. Il entraîne une inhibition efficace de la sécrétion d'acide basale et de la sécrétion acide stimulée.

Humain

Le lansoprazole appartient à une classe de composés dotés de propriétés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent aucune propriété anticholinergique ou antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique du système enzymatique de l'H⁺, K⁺-ATPase situé sur la face sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac. Étant donné que ce système enzymatique est considéré comme la pompe à acide (protons) des cellules pariétales, le lansoprazole a été qualifié d'inhibiteur de la pompe à protons, car il bloque la dernière étape de la production d'acide. Cet effet, lié à la

dose administrée, entraîne l'inhibition de la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que la sécrétion stimulée d'acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique consécutive à l'administration d'une seule dose dure jusqu'à 36 heures. En conséquence, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles et en inhibant ainsi la synthèse des protéines.

10.2 Pharmacodynamie

Éradication de *Helicobacter pylori*

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

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

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Chez le sujet sain, l'administration de doses uniques et multiples de lansoprazole en capsules à libération prolongée (gamme posologique allant de 15 à 60 mg) entraîne une diminution significative de la sécrétion basale d'acide gastrique et une augmentation également significative du pH gastrique moyen et de la période (exprimée en pourcentage) pendant laquelle ce pH demeure supérieur à 3 et à 4. L'emploi de telles doses occasionne en outre une diminution significative de la sécrétion postprandiale d'acide gastrique et du volume de sécrétion gastrique. La prise de doses uniques ou multiples de lansoprazole en capsules à libération prolongée (gamme posologique allant de 10 à 60 mg) cause une baisse de la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine. En outre, le lansoprazole en capsules à libération prolongée fait diminuer de façon significative la sécrétion basale d'acide gastrique et la sécrétion d'acide gastrique stimulée par l'administration de pentagastrine chez les patients atteints d'ulcère duodénal et d'hyperchlorhydrie ainsi que la sécrétion basale d'acide gastrique chez les personnes atteintes d'ulcère gastrique.

On a analysé l'effet lié à la dose administrée en étudiant les résultats d'études de pharmacologie clinique comportant l'évaluation des effets de plus d'une dose de lansoprazole en capsules à libération prolongée. D'après les résultats obtenus, il se produit généralement une diminution de la sécrétion moyenne d'acide gastrique et une augmentation de la période moyenne pendant laquelle le pH est supérieur à 4 quand on porte la dose de 7,5 à 30 mg.

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

Propriétés pharmacodynamiques

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à une diminution de la sécrétion d'acide. De plus, le taux de CgA augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA pourrait donc affecter les examens à la recherche de tumeurs neuroendocriniennes.

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, Surveillance et tests de laboratoire, Interférence avec les tests de laboratoire](#)).

Humain

Activité antisécrétoire

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

Dans le cadre d'une étude croisée comparant le lansoprazole à 15 et 30 mg et l'oméprazole à 20 mg administrés pendant cinq jours, on a observé les effets suivants sur le pH gastrique consécutifs à la prise du lansoprazole ([Tableau 10](#)).

Tableau 10 – Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l'administration de doses multiples de lansoprazole (une dose par jour)

Paramètre	Valeurs de départ	Lansoprazole à 15 mg	Lansoprazole à 30 mg	Oméprazole à 20 mg
pH moyen sur 24 heures	2,05	4,03 [†]	4,91*	4,16 [†]
pH nocturne moyen	1,91	3,01 [†]	3,80*	3,04 [†]

Paramètre	Valeurs de départ	Lansoprazole à 15 mg	Lansoprazole à 30 mg	Oméprazole à 20 mg
Période de pH supérieur à 3 (en %)	18	59 [†]	72*	61 [†]
Période de pH supérieur à 4 (en %)	12	49 [†]	66*	51 [†]

Remarque : Un pH gastrique supérieur à 4 correspond à une réduction de 99 % de l'acidité gastrique.
* p < 0,05 comparativement aux valeurs de départ, lansoprazole à 15 mg et oméprazole à 20 mg.
† p < 0,05 comparativement aux valeurs de départ seulement.

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

On estime que des taux plus élevés de suppression acide potentialiseraient l'activité des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. La période (en pourcentage) pendant laquelle le pH gastrique était supérieur à 5 et à 6 a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée sur le lansoprazole en capsules à libération prolongée administré une fois, deux fois et trois fois par jour ([Tableau 11](#)).

Tableau 11 – Effets antisécrétoires moyens après 5 jours d'administration du lansoprazole 2 f.p.j. et 3 f.p.j.

Paramètre	30 mg 1 f.p.j.	15 mg 2 f.p.j.	30 mg 2 f.p.j.	30 mg 3 f.p.j.
Période de pH supérieur à 5 (en %)	43	47	59 ⁺	77*
Période de pH supérieur à 6 (en %)	20	23	28	45*

+ p < 0,05 par rapport au lansoprazole à 30 mg une fois par jour.
* p < 0,05 par rapport au lansoprazole à 30 mg une fois par jour, à 15 mg 2 f.p.j. et à 30 mg 2 f.p.j.

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

Autres effets sur l'estomac et l'œsophage

La prise de lansoprazole n'a pas modifié de façon significative le débit sanguin dans la muqueuse fundique. Toutefois, à cause de l'effet physiologique normal attribuable à l'inhibition

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

Effets sur les cellules de type entérochromaffine (ECL) et formation de carcinoïdes

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de 1 à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules enterochromaffin-like [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée d'un an. Il a été postulé que le mécanisme responsable de l'apparition d'hyperplasie des cellules ECL et de carcinoïdes gastriques repose sur l'hypergastrinémie secondaire à une hypochlorhydrie prolongée et soutenue, comme celle qui suit l'administration de fortes doses de ranitidine ou d'oméprazole ou bien une intervention chirurgicale.

L'analyse de tissus du corps de l'estomac prélevé par biopsie chez plus de 300 patients traités continuellement au lansoprazole pendant une période allant de 8 à 120 semaines n'a pas révélé d'effets sur les cellules ECL semblables à ceux qui ont été observés chez le rat. Il faudra attendre l'obtention de données couvrant une plus longue période de traitement avant de pouvoir écarter la possibilité que l'emploi du lansoprazole au long cours fasse augmenter le risque d'apparition de carcinoïdes gastriques chez l'humain.

Effets sur le taux sérique de gastrine

Chez des sujets ayant reçu de 15 à 60 mg de lansoprazole, le taux sérique de gastrine à jeun a augmenté de façon modérée au cours des deux à quatre premières semaines du traitement.

Cette élévation était liée à la dose administrée. Les taux sériques médians de gastrine mesurés chez plus de 2 100 patients ayant reçu entre 15 et 60 mg de lansoprazole sont demeurés dans la plage normale et, en général, se sont multipliés par un facteur variant entre 1,5 et 2. Les taux de gastrine sont revenus à leurs valeurs de départ dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

Clarithromycine en comprimés, USP

Helicobacter pylori

H. pylori peut endommager la muqueuse et en affaiblir les défenses de sorte que le contact avec l'acide gastrique et la pepsine, même en concentrations normales, peut provoquer des ulcères.

H. pylori a une forte activité de lyse de l'urée et peut ainsi produire un milieu alcalin autour de la bactérie. L'excès d'ammoniaque consécutif à l'hydrolyse de l'urée est toxique pour les cellules de la muqueuse et peut entraîner une insuffisance des cellules pariétales ou perturber la rétroaction négative normale de l'acide envers les cellules G de l'antra qui sécrètent la gastrine. De plus, *H. pylori* produit des catalases, des lipases, des phospholipases, des protéases, des adhésines et des toxines. Ces enzymes peuvent, à leur tour, endommager la muqueuse et la membrane des cellules épithéliales. De plus, la présence de *H. pylori* entraîne une réponse inflammatoire active qui contribue à endommager encore plus la lésion de la muqueuse.

Gustavson et ses collaborateurs (1995) ont montré que des concentrations de 39,3, de 23,1 et de 25,2 mcg/g de clarithromycine ont été atteintes dans la muqueuse gastrique 2, 4 et 6 heures, respectivement, après l'administration de 500 mg de clarithromycine trois fois par jour, et que les concentrations correspondantes du métabolite 14-hydroxy étaient de 3,2, de 1,1 et de 4,1 mcg/g, respectivement. On a obtenu des résultats similaires, que la clarithromycine soit donnée seule ou en association avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour (Logan *et al.*, 1995). Bien que l'activité du dérivé hydroxylé soit d'environ la moitié de celle de la molécule mère et que ses concentrations soient plus faibles, le métabolite peut quand même avoir une activité antibactérienne.

10.3 Pharmacocinétique

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie :

Lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

On n'a pas étudié la pharmacocinétique des trois médicaments que renferme l'emballage d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN (lansoprazole en capsules, clarithromycine en comprimés et amoxicilline en capsules) lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Les études n'ont montré aucune interaction cliniquement significative entre le lansoprazole et l'amoxicilline ou entre le lansoprazole et la clarithromycine lorsque ces médicaments sont administrés ensemble. On ne dispose pas de données sur les concentrations dans la muqueuse gastrique de lansoprazole, d'amoxicilline ou de clarithromycine après l'administration concomitante de ces produits. Les données sur la pharmacocinétique générale présentées ci-dessous se fondent sur des études réalisées sur chacun des produits administrés seuls.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

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

Le [Tableau 12](#) résume la valeur des paramètres pharmacocinétiques (T_{max} , $t_{1/2}$, ASC et C_{max}) du lansoprazole administré en capsules à libération prolongée à des sujets en bonne santé.

Tableau 12 – Valeurs des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole en capsules à libération prolongée : données regroupées tirées d'études de phase I

Paramètre	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	ASC* (ng·h/mL)	C_{max}^* (ng/mL)
Moyenne	1,68	1,53	2 133	824
Médiane	1,50	1,24	1 644	770
MS	0,80	1,01	1 797	419
% de CV	47,71	65,92	84,28	50,81
Min.	0,50	0,39	213	27
Max.	6,00	8,50	14 203	2 440
N†	345	285	513	515

* Normalisée à la dose de 30 mg
† Nombre de doses administrées par paramètre étudié.

Clarithromycine en comprimés, USP

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés pelliculés est présenté au [Tableau 13](#).

Tableau 13 – Paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés pelliculés

Dose unique*	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	ASC _{0-t} (mg·h/L)
250 mg	1	1,5	2,7	5,47

Dose unique*	C _{max} (mg/L)	T _{max} (h)	t _½ (h)	ASC _{0-t} (mg·h/L)
Moyenne				
500 mg Moyenne	1,77	2,2	--	11,66
Doses multiples**				
250 mg 2 f.p.j. Moyenne	1	--	3 à 4	6,34
500 mg 2 f.p.j. Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19
* Dose unique (voir Tableaux 60 et 61)				
** Doses multiples (du tableau 54 au tableau 61) Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour.				

Absorption

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

L'absorption du lansoprazole est rapide, comme en témoigne le délai moyen d'obtention du pic plasmatique (T_{max}) d'environ 1,7 heure. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'ASC du lansoprazole sont à peu près proportionnelles à la dose administrée pour la gamme posologique étudiée (limite supérieure de 60 mg).

Absorption avec la prise d'aliments

La prise d'aliments fait diminuer la C_{max} et l'absorption du produit d'environ 50 à 70 %. De plus, les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur la comparaison entre la biodisponibilité du lansoprazole consécutive à la prise d'une dose le matin (à jeun) ou l'après-midi (trois heures après un repas) ont indiqué que les valeurs de la C_{max} et de l'ASC consécutives à l'administration matinale étaient toutes deux au moins deux fois plus élevées que les valeurs obtenues l'après-midi. En conséquence, il est recommandé d'administrer le lansoprazole en capsules à libération prolongée le matin, avant le déjeuner.

Absorption avec la prise d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole en capsules à libération prolongée avec des hydroxydes de magnésium ou d'aluminium ou de magaldrate s'est traduite par l'obtention de pics sériques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du lansoprazole.

Dans le cadre d'une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique de 30 mg de lansoprazole en association avec 1 g de sucralfate chez des volontaires sains, l'absorption du lansoprazole a été retardée et sa biodisponibilité, réduite. L'ASC du lansoprazole a été réduite de 17 %, tandis que la C_{max} a été réduite de 21 %.

Au cours d'une étude semblable dans laquelle on a administré 30 mg de lansoprazole en association avec 2 g de sucralfate, l'ASC et la C_{max} du lansoprazole ont été réduites de 32 % et de 55 %, respectivement. Lorsque l'administration du lansoprazole avait lieu 30 minutes avant celle du sucralfate, la C_{max} n'était réduite que de 28 %, et l'ASC du lansoprazole ne subissait aucune variation statistiquement significative. Par conséquent, le lansoprazole peut être administré en

même temps que des antiacides, mais doit être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate.

Clarithromycine en comprimés, USP

La biodisponibilité absolue d'un comprimé de clarithromycine à 250 mg et à 500 mg est d'environ 50 %. La prise de nourriture retarde légèrement l'absorption de la clarithromycine, mais n'a aucun effet sur l'étendue de la biodisponibilité. Par conséquent, on peut prendre la clarithromycine en comprimés sans égard aux repas.

Chez les personnes en bonne santé et à jeun, les pics sériques ont été atteints dans les deux heures qui ont suivi la prise par voie orale. Les pics sériques de clarithromycine à l'état d'équilibre (qui est atteint en deux à trois jours) sont d'environ 1 mg/L à la posologie de 250 mg deux fois par jour et de 2 à 3 mg/L à la posologie de 500 mg deux fois par jour. La demi-vie d'élimination de la clarithromycine est approximativement de trois à quatre heures à raison de 250 mg deux fois par jour, mais atteint cinq à sept heures environ quand la dose est de 500 mg deux fois par jour.

La clarithromycine présente un comportement pharmacocinétique non linéaire aux doses thérapeutiques; lorsqu'on augmente la dose, l'augmentation de l'ASC est supérieure à l'augmentation proportionnelle escomptée. Le degré de non-linéarité est réduit à la suite de l'administration chronique de clarithromycine (c.-à-d., à l'état d'équilibre). Le comportement pharmacocinétique non linéaire du principal métabolite, la 14-OH-clarithromycine, est peu marqué aux doses recommandées de 250 mg et de 500 mg deux fois par jour. À la dose de 250 mg deux fois par jour, la 14-OH-clarithromycine atteint un pic à l'état d'équilibre d'environ 0,6 mg/L et a une demi-vie d'élimination de cinq ou six heures. À la dose de 500 mg deux fois par jour, ce pic à l'état d'équilibre est légèrement plus élevé (jusqu'à 1 mg/L), et la demi-vie d'élimination est alors de sept heures approximativement. À l'une ou l'autre dose, la concentration à l'état d'équilibre de ce métabolite est généralement atteinte en deux à trois jours.

Patients adultes infectés par le VIH

Les concentrations de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre suivant l'administration de doses de 500 mg de clarithromycine deux fois par jour à des adultes infectés par le VIH se sont révélées semblables à celles que l'on observe chez des volontaires sains. Cependant, aux doses plus élevées de clarithromycine, doses susceptibles d'être nécessaires au traitement des infections mycobactériennes, les concentrations de clarithromycine peuvent être beaucoup plus élevées que celles que l'on obtient à la dose de 500 mg. Chez des adultes infectés par le VIH et prenant 2 000 mg de clarithromycine par jour en deux prises fractionnées, les concentrations maximales de clarithromycine à l'état d'équilibre ont varié entre 5 et 10 mg/L. Des concentrations maximales pouvant atteindre 27 mg/L ont également été observées chez des adultes infectés par le VIH et prenant 4 000 mg de clarithromycine en comprimés par jour en deux prises fractionnées.

Par ailleurs, la demi-vie d'élimination semble plus longue à ces doses élevées. Les concentrations plus élevées de clarithromycine et les demi-vies d'élimination plus longues concordent avec le caractère non linéaire de la pharmacocinétique de la clarithromycine.

Clarithromycine et oméprazole

L'association clarithromycine à 500 mg trois fois par jour et oméprazole à 40 mg une fois par jour a été étudiée chez des volontaires adultes en bonne santé et à jeun. Lorsque la clarithromycine a été administrée seule à raison de 500 mg toutes les huit heures, le pic moyen (C_{max}) à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 mcg/mL, et le creux moyen (C_{min}) était d'environ 1,8 mcg/mL. L'aire sous la courbe (ASC_{0-8}) moyenne de la clarithromycine était de 22,9 mcg·h/mL. Le T_{max} et la demi-vie étaient de 2,1 heures et de 5,3 heures, respectivement, lorsque la clarithromycine était administrée à raison de 500 mg trois fois par jour. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et l' ASC_{0-24} de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l' ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C_{max} , C_{min} et ASC_{0-8} de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10 %, de 27 % et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique et est bien absorbée à partir du tractus gastro-intestinal; elle peut être administrée sans égard à la nourriture. La demi-vie de l'amoxicilline est de 61,3 minutes.

Lorsque l'amoxicilline en capsules dosées à 500 mg est administrée par voie orale, on obtient des pics plasmatiques variant de 5,5 à 7,5 mcg/mL d'une à deux heures environ après l'administration.

Des concentrations sériques d'amoxicilline sont encore décelables jusqu'à huit heures après son administration par voie orale.

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique. L'absorption d'amoxicilline, après administration orale à des sujets à jeun, est rapide et efficace, mais une étude récente a montré que les concentrations sériques maximales de l'antibiotique diminuent de 50 % lorsque l'agent est administré tout de suite après un repas standard. De même, la prise du médicament avec une plus petite quantité d'eau, soit 25 mL au lieu de 250 mL, entraîne une réduction importante des taux sériques d'amoxicilline chez les sujets à jeun, ce qui pourrait s'expliquer par le fait que le trihydrate d'amoxicilline est légèrement soluble dans l'eau (1 000 mg/370 mL). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant l'administration du composé réduit également l'excrétion urinaire.

Les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 1 et 2 heures après l'administration du médicament. L'amoxicilline se distribue d'emblée dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme, à l'exception du cerveau et du liquide céphalorachidien. L'amoxicilline est excrétée en grande partie telle quelle dans l'urine, 10 % à 25 % de la dose administrée étant toutefois éliminée sous forme d'acide pénicilloïque. L'excrétion de l'amoxicilline peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide. L'amoxicilline ne se lie pas abondamment aux protéines sériques. En effet, contrairement à celui de la pénicilline G, qui est 59 %, le taux de liaison de l'amoxicilline aux protéines sériques n'atteint qu'environ 17 à 18 %.

Les concentrations sériques moyennes d'amoxicilline suivantes ont été observées après l'administration d'amoxicilline en capsules à 250 mg chez 12 volontaires adultes sains :

Temps (h)	0,5	1	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	0,81	2,96	3,17	3,1	2,22	1,12	0,5	0,11

Les concentrations sériques maximales étaient en moyenne de 3,8 mcg/mL (plage de 2,35 à 6,38 mcg/mL) et le T_{max} était de 1,5 heure. La demi-vie biologique moyenne ($t_{1/2}$) s'est révélée être de 55,8 minutes avec une constante de vitesse d'élimination moyenne (K_{el}) de $0,7456 \text{ heure}^{-1}$.

Douze volontaires en bonne santé ont pris part à une étude de biodisponibilité sur les granules d'amoxicilline pour suspension. Chacun des sujets a reçu une dose unique de 5 mL (250 mg) de granules d'amoxicilline pour suspension.

Les concentrations sériques moyennes d'amoxicilline suivantes ont été observées :

Temps (h)	0,5	1	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	3,26	4,19	3,4	2,56	1,65	0,98	0,43	0,1

Les concentrations plasmatiques maximales se situaient entre 2,65 et 5,75 mcg/mL, la C_{max} moyenne s'élevant à $4,24 \pm 0,74 \text{ mcg/mL}$. Les concentrations maximales ont été observées au bout de 0,5 à 1,5 heure, et le T_{max} moyen a été évalué à $1,00 \pm 0,21 \text{ heure}$.

L'ASC calculée pour un intervalle de 0 à 7 heures s'est établie entre 8,475 et 12,865 mcg·h/mL. L'ASC moyenne était de $10,713 \pm 1,443 \text{ mcg·h/mL}$. La demi-vie biologique moyenne observée avec les granules d'amoxicilline pour suspension était de 26,4 minutes, avec une constante de vitesse d'élimination moyenne (K_{el}) de $1,57 \text{ heure}^{-1}$.

L'administration de 500 mg d'amoxicilline à des sujets à jeun en bonne santé a entraîné des concentrations sériques maximales de 10,8 mcg/mL et de 6,75 mcg/mL. Cependant, des études additionnelles menées chez des volontaires sains présentant une fonction rénale normale et ayant reçu des doses de 500 mg indiquent que les concentrations sériques maximales peuvent s'étendre de 5,0 à 10,8 mcg/mL. Les valeurs de demi-vie sérique publiées dans la documentation médicale vont de 1 à 1,3 heure. Environ 60 % à 80 % de la dose orale d'amoxicilline sont excrétés dans l'urine. En présence d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique augmente (entre 7 et 10 heures), ce qui exige une réduction de la posologie administrée.

Distribution

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Le volume de distribution apparent du lansoprazole est d'environ $15,7 (\pm 1,9) \text{ L}$, et ce dernier se distribue principalement dans le liquide extracellulaire. Le lansoprazole se lie à 97 % aux

protéines plasmatiques. La clairance (Cl) corporelle totale moyenne du lansoprazole a été évaluée à 31 ± 8 L/h, et le volume de distribution (V_{ss}), à $29 (\pm 4)$ L.

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le [Tableau 14](#) présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

Tableau 14 – Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg 2 f.p.j. de clarithromycine en comprimés pelliculés

Tissu	Concentrations	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mg/L)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0

* données *in vitro*.
Légende : 2 f.p.j. = deux fois par jour.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

L'amoxicilline se distribue d'emblée dans la plupart des tissus et liquides de l'organisme, à l'exception du cerveau et du liquide céphalorachidien, sauf en présence d'une inflammation des méninges. L'amoxicilline ne se lie pas abondamment aux protéines sériques. En effet, contrairement à celui de la pénicilline G, qui est 60 %, le taux de liaison de l'amoxicilline aux protéines sériques n'atteint qu'environ 20 %.

Métabolisme

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine.

Élimination

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

Clarithromycine en comprimés, USP

À raison de 250 mg deux fois par jour, environ 20 % d'une dose de clarithromycine en comprimé pelliculé administrée par voie orale sont excrétés dans l'urine sous forme inchangée. L'excrétion dans l'urine de la molécule mère est légèrement supérieure (environ 30 %) à la dose de 500 mg 2 f.p.j. La clairance de la clarithromycine par les reins est toutefois relativement indépendante de la dose et s'approche du taux de filtration glomérulaire normal. La 14-OH-clarithromycine est le principal métabolite que l'on retrouve dans l'urine; il constitue de 10 à 15 % de la dose administrée deux fois par jour à raison de 250 mg ou de 500 mg. La majeure partie du reste de la dose est éliminée dans les fèces, surtout par la bile. Une proportion variant entre 5 et 10 % de la molécule mère passe dans les fèces. Les métabolites qui s'y trouvent sont surtout des produits de la N-déméthylation, de la 14-hydroxylation ou de ces deux voies combinées.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

L'amoxicilline est principalement excrétée sous forme inchangée dans l'urine; son excrétion peut être retardée par l'administration concomitante de probénécide.

Environ 60 % de la dose d'amoxicilline administrée a été excrétée dans l'urine dans les 6 à 8 heures suivantes.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants**

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN – Trithérapie : lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline

L'innocuité et l'efficacité d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN chez les enfants infectés par *H. pylori* n'ont pas été établies.

- **Personnes âgées**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

Clarithromycine en comprimés, USP

Dans une étude de l'état d'équilibre réalisée chez des personnes âgées en bonne santé (de 65 à 81 ans) à qui on a donné 500 mg de clarithromycine aux 12 heures, les concentrations maximales de clarithromycine et de 14-OH-clarithromycine ont augmenté. L'ASC a aussi augmenté. Ces modifications dans la pharmacocinétique correspondent à ce que l'on sait du ralentissement de la fonction rénale attribuable au vieillissement. Dans les essais cliniques, les patients âgés n'ont pas présenté d'augmentation de l'incidence des événements indésirables comparativement à des patients plus jeunes (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#)).

- **Sexe**

Dans le cadre d'une étude comparant 12 hommes et six femmes, aucune différence relative au sexe n'a été signalée en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique et les résultats du pH gastrique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal, Emploi chez la femme](#)).

- **Origine ethnique**

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

- **Insuffisance hépatique**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Comme on pourrait s'y attendre d'un médicament métabolisé principalement par le foie, la demi-vie plasmatique du lansoprazole administré par voie orale est plus longue chez le patient atteint d'hépatopathie chronique légère (catégorie A de la classification de Child-Pugh) ou modérée (catégorie B) que chez le sujet sain (respectivement 5,2 heures et 1,5 heure). La multiplication de l'ASC par un facteur de 3,4 observée chez des insuffisants hépatiques (7 096 ng·h/mL chez le sujet malade par rapport à 2 645 ng·h/mL chez la personne saine) est attribuable à l'élimination plus lente du lansoprazole; la C_{max} n'est toutefois pas modifiée de façon significative chez ce type de patients. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

Clarithromycine en comprimés, USP

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. La diminution de la formation de la 14-OH-clarithromycine a été au moins partiellement compensée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique comparativement aux

sujets en bonne santé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

- **Insuffisance rénale**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

On a évalué les effets de la dialyse sur le comportement pharmacocinétique du lansoprazole sans relever de différence significative quant à l'ASC, à la C_{max} ou à la t_{1/2} les jours de dialyse et les jours sans dialyse. Le dialysat ne contenait pas de lansoprazole ni de métabolite en quantité mesurable. Le lansoprazole n'est pas dialysé de façon significative.

Clarithromycine en comprimés, USP

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine étaient également modifiées chez les sujets dont la fonction rénale était insuffisante. L'élimination de la clarithromycine était affectée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#) et [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

En présence d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique augmente (entre 7 et 10 heures), ce qui exige une réduction de la posologie administrée. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal](#).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les plaquettes alvéolées d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN entre 15 °C et 25 °C,

À l'abri de la lumière et de l'humidité. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

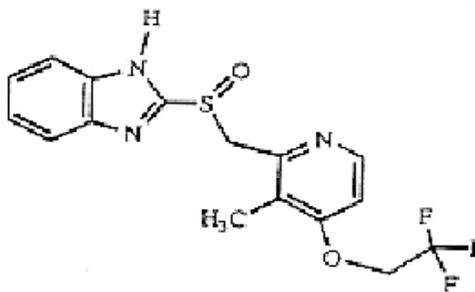
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Nom propre :	Lansoprazole	
Nom chimique :	2-[[[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)-2-pyridyl]méthyl]sulfinyl]-benzimidazole	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₆ H ₁₄ F ₃ N ₃ O ₂ S	369,36 g/mol

Formule de structure :

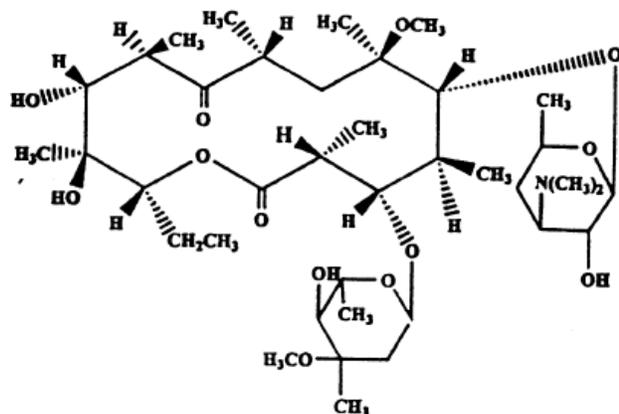


Propriétés physicochimiques : Le lansoprazole est une poudre de couleur blanche ou plus ou moins blanche, qui fond en se décomposant à une température comprise entre 178 et 182 °C. Le lansoprazole est très soluble dans le diméthylformamide; soluble dans le méthanol; à peine soluble dans l'éthanol; légèrement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

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

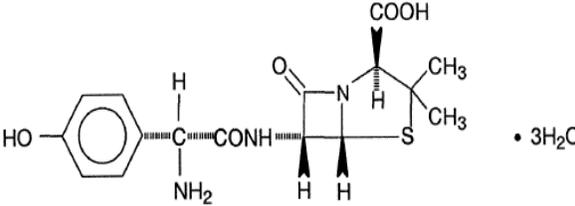
Clarithromycine en comprimés, USP

Nom propre :	Clarithromycine	
Nom chimique :	(3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*, 11R*, 12R*, 13 S*, 14R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3- O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]14-éthyl-12,13-dihydroxy-7-méthoxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-bêta-D-xylo- hexopyranosyl)oxy]-oxacyclotétradécane-2-10-dione.	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₃₈ H ₆₉ NO ₁₃	747,96 g/mol
Formule de structure :		



Propriétés physicochimiques :	<p>La clarithromycine est une poudre cristalline de couleur blanche à blanc cassé. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile et pratiquement insoluble dans l'eau. Le pK_a de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol: eau, 5:95) est de 8,8.</p> <p>Le coefficient de partage de la clarithromycine dépend du pH de la phase aqueuse et de la polarité de la phase organique. Pour ce qui est de l'octanol (moment dipolaire = 0,25):eau, le coefficient de partage varie entre 5,63 et 46,0, selon que le pH de l'eau augmente de 2 à 8. Le point de fusion de la clarithromycine est d'environ 225 °C.</p>
-------------------------------	--

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Nom propre :	trihydrate d'amoxicilline	
Nom chimique :	acide 6-[D-(-)-alpha-amino-4-hydroxyphénylacétamido]pénicillanique trihydraté	
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$	419,5 g/mol
Formule de structure :		

Propriétés physicochimiques :	Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre blanche ou blanc cassé fortement hygroscopique, relativement insoluble dans l'eau et facilement soluble dans une solution tampon de phosphate (pH de 8,0).
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

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

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

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

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

La trithérapie a été jugée plus efficace que toutes les bithérapies possibles ([Tableau 15](#)). On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodénal.

Une étude clinique à double insu et à répartition aléatoire réalisée aux États-Unis auprès de patients présentant une infection à *H. pylori* et un ulcère duodénal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de l'année) a comparé l'efficacité du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en trithérapie pendant 10 et 14 jours. Cette étude a établi que la trithérapie de 10 jours était équivalente à la trithérapie de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* ([Tableau 15](#)).

Tableau 15 – Taux d'éradication de *H. pylori* – trithérapie

(lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline) Pourcentage de patients guéris [intervalle de confiance à 95 %] (nombre de patients)

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

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

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

‡ $p < 0,05$ par rapport au lansoprazole/amoxicilline et au lansoprazole/clarithromycine en bithérapie.

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

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

Une étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire avec groupes parallèles réalisée au Royaume-Uni chez des patients présentant une infection à *H. pylori* et un ulcère duodénal ou une gastrite a permis de comparer l'efficacité et l'innocuité de quatre différentes trithérapies

administrées pendant 7 jours. La principale mesure d'efficacité était l'éradication de *H. pylori* d'après les résultats négatifs d'un test respiratoire à l'urée marquée au ¹³C, au moins 28 jours (visite 3) après la fin de la prise des médicaments à l'étude. Cette étude a établi que la trithérapie de 7 jours à l'aide de lansoprazole / clarithromycine / amoxicilline était aussi efficace sur le plan clinique que les traitements de 10 ou de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* ([Tableau 16](#)).

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

Étude de population n° 4 (GB 94/110)	lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j. + clarithromycine à 250 mg 2 f.p.j. + amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j.
Patients évaluable (d'après le protocole)*	
Résultats positifs n (%)	11 (9,6)
Résultats négatifs n (%)	103 (90,4)
IC à 95 % (taux d'éradication)	83,0 à 94,8
Patients en intention de traiter [#]	
Résultats positifs n (%)	12 (10,3)
Résultats négatifs n (%)	104 (89,7)
IC à 95 % (taux d'éradication)	82,3 à 94,3
Patients en intention de traiter (pire cas) [†]	
Résultats positifs n (%)	17 (14,0)
Résultats négatifs n (%)	104 (86,0)
IC à 95 % (taux d'éradication)	78,2 à 91,4
Patients en intention de traiter (meilleur cas) [†]	
Résultats positifs n (%)	12 (9,9)
Résultats négatifs n (%)	109 (90,1)
IC à 95 % (taux d'éradication)	83,0 à 94,5

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

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

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

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

On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse des sujets en intention de traiter (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets en intention de traiter (pire cas). Les taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. sont présentés au [Tableau 17](#) et au [Tableau 18](#) pour les études sur les traitements de 14 et de 10 jours, respectivement, en fonction des paramètres concomitants.

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

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

Tableau 17 – Taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à

1 000 mg 2 f.p.j. pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluables	Sujets en intention de traiter (toutes les données disponibles)	Analyse modifiée des sujets en intention de traiter (pire cas)
État de l'ulcère duodénal au départ			
Évolutif	88 % (88/100)	89 % (91/102)	83 % (91/110)
Antécédents	93 % (13/14)	93 % (14/15)	93 % (14/15)
Taille de l'ulcère duodénal au départ			
3 à 5 mm	85 % (23/27)	86 % (24/28)	83 % (24/29)
> 5 à 10 mm	89 % (55/62)	92 % (57/62)	84 % (57/68)
> 10 mm	91 % (10/11)	83 % (10/12)	77 % (10/13)
Sexe			
Femmes	89 % (31/35)	89 % (32/36)	84 % (32/38)
Hommes	89 % (70/79)	90 % (73/81)	84 % (73/87)
Âge			
< 45	87 % (46/53)	88 % (50/57)	83 % (50/60)
45 à 65	92 % (43/47)	92 % (43/47)	84 % (43/51)
> 65	86 % (12/14)	92 % (12/13)	86 % (12/14)
Race			
Noire	82 % (22/27)	82 % (23/28)	79 % (23/29)
Blanche	92 % (57/62)	91 % (59/65)	83 % (59/71)
Autre	88 % (22/25)	96 % (23/24)	92 % (23/25)
Tabagisme			
Non-fumeurs*	89 % (56/63)	92 % (58/63)	87 % (58/67)
Fumeurs	88 % (45/51)	87 % (47/54)	81 % (47/58)

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

* Inclut les anciens fumeurs

Tableau 18 – Taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. pendant 10 jours en fonction de paramètres concomitants

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

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

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

† Inclut les anciens fumeurs.

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

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

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Une étude de biodisponibilité comparative à permutation et à dose unique a été menée chez 20 volontaires adultes (11 hommes et 9 femmes) à jeun et en bonne santé. La vitesse et le degré d'absorption du lansoprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg (1 x 30 mg) de lansoprazole en capsules à libération prolongée ou de PREVACID^{MD} en capsules à libération prolongée. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le [Tableau 19](#) ci-dessous :

Tableau 19 – Résumé des données de biodisponibilité comparatives – Lansoprazole

Lansoprazole (1 x 30 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Lansoprazole en capsules à libération prolongée	PREVACID ^{MD} en capsules à libération prolongée†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng·h/mL)	2 071,3 2 478,8 (72,3)	2 014,5 2 518,9 (79,6)	102,8	91,0 - 116,2
ASC _I (ng·h/mL)	2 177,7 2 775,1 (91,1)	2 084,8 2 881,4 (97,5)	104,5	92,3 - 118,3
C _{max} (ng/mL)	812,8 864,0 (36,1)	902,6 987,2 (43,3)	90,0	76,8 - 105,5
T _{max} [§] (h)	2,60 (34,33)	1,81 (36,79)		
T _{1/2} [§] (h)	1,38 (73,08)	1,39 (70,23)		

† PREVACID^{MD} en capsules à libération prolongée à 30 mg est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au Canada.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à permutation et à dose unique a été menée chez 43 volontaires adultes (27 hommes et 16 femmes) en bonne santé, qui ont pris un repas hypocalorique et à faible teneur lipidique (6 % des calories provenaient de matières grasses). La vitesse et le degré d'absorption du lansoprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg (1 x 30 mg) de lansoprazole en capsules à

libération prolongée ou de PREVACID^{MD} en capsules à libération prolongée à 30 mg. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le [Tableau 20](#) ci-dessous :

Tableau 20 – Résumé des données de biodisponibilité comparative – Lansoprazole

Lansoprazole (1 x 30 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Lansoprazole en capsules à libération prolongée	PREVACID ^{MD} en capsules à libération prolongée†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng·h/mL)	1 734,2 1 987,3 (51,8)	1 587,7 1 949,2 (56,5)	109,2	95,4 - 125,0
ASC _i (ng·h/mL)	1 768,5 2 026,6 (52,1)	1 625,2 1 980,2 (56,3)	108,8	95,7 - 123,7
C _{max} (ng/mL)	721,0 775,0 (35,9)	619,4 727,5 (44,1)	116,4	98,5 - 137,5
T _{max} [§] (h)	4,54 (20,35)	2,90 (21,55)		
T _{1/2} [§] (h)	1,21 (36,82)	1,19 (33,66)		

† PREVACID^{MD} en capsules à libération prolongée à 30 mg est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au Canada.
§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative à permutation et à dose unique a été menée chez 45 hommes en bonne santé, qui ont pris un repas riche en calories et en lipides (50 % des calories provenaient de matières grasses). La vitesse et le degré d'absorption du lansoprazole ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique de 30 mg (1 x 30 mg) de lansoprazole en capsules à libération prolongée ou de PREVACID^{MD} en capsules à libération prolongée à 30 mg. Les résultats des paramètres mesurés sont résumés dans le [Tableau 21](#) ci-dessous :

Tableau 21 – Résumé des données de biodisponibilité comparative – Lansoprazole

Lansoprazole (1 x 30 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Lansoprazole en capsules à libération prolongée Capsules	PREVACID ^{MD} en capsules à libération prolongée†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng·h/mL)	1 293,3 1 548,2 (69,4)	430,1 660,1 (99,6)	300,7	254,5 - 355,3
ASC _I (ng·h/mL)	1 222,5 1 777,9 (70,2)	449,0 693,0 (105,2)	272,3	230,4 - 321,6
C _{max} (ng/mL)	443,6 503,1 (44,4)	143,7 201,1 (76,2)	308,7	255,6 - 372,8
T _{max} [§] (h)	5,59 (26,81)	3,55 (28,79)		
T _{1/2} [§] (h)	1,47 (56,73)	1,53 (56,40)		
† PREVACID ^{MD} en capsules à libération prolongée à 30 mg est fabriqué par TAP Pharmaceuticals Inc.; il a été acheté au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Clarithromycine en comprimés

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée chez 21 volontaires adultes, en bonne santé et de sexe masculin. La vitesse et le degré d'absorption de la clarithromycine ont été mesurés et comparés chez des sujets à jeun après l'administration d'une dose orale unique de 500 mg (1 x 500 mg) de clarithromycine en comprimés ou de BIAXIN BID^{MD} (clarithromycine) en comprimés. Les résultats des données d'observation sont résumés dans le [Tableau 22](#) ci-dessous.

Tableau 22 – Résumé des données de biodisponibilité comparatives – Clarithromycine

Clarithromycine (1 x 500 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Clarithromycine en comprimés	BIAXIN ^{MD} BID† en comprimés	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng·h/mL)	11 718,8 12 193,2 (29,0)	12 218,4 13 167,5 (39,3)	95,9	86,5 - 106,3
ASC _I (ng·h/mL)	12 350,4 12 851,8 (28,9)	12 796,7 13 744,9 (39,3)	96,5	88,0 - 105,9

Clarithromycine (1 x 500 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Clarithromycine en comprimés	BIAXIN ^{MD} BID† en comprimés	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
C _{max} (ng/mL)	1 677,7 1 761,6 (33,7)	1 634,6 1 799,5 (44,9)	102,6	86,2 - 122,2
T _{max} [§] (h)	2,35 (66,91)	2,57 (63,58)		
T _{1/2} [§] (h)	4,85 (37,13)	4,97 (27,70)		
† BIAXIN BID ^{MD} en comprimés à 500 mg est fabriqué par Laboratoires Abbott Limitée; il a été acheté au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

Amoxicilline en capsules

Une étude de biodisponibilité comparative à double insu, à permutation, à répartition aléatoire et à dose unique a été menée chez des volontaires adultes à jeun et en bonne santé. Les résultats observés chez les 30 volontaires (17 hommes et 13 femmes) ayant terminé l'étude sont résumés dans le [Tableau 23](#) ci-dessous. La vitesse et le degré d'absorption de l'amoxicilline ont été mesurés et comparés après l'administration d'une dose orale unique (1 capsule à 500 mg) de trihydrate d'amoxicilline en capsules à 500 mg (AA Pharma Inc.) et de trihydrate d'amoxicilline en capsules à 500 mg provenant de l'emballage Hp-PAC^{MD} (Takeda Pharmaceuticals America, Inc.).

Tableau 23 – Résumé des données de biodisponibilité comparatives – Amoxicilline

Amoxicilline (1 x 500 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Amoxicilline en capsules*	Hp-PAC ^{MD} †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC _T (ng·h/mL)	22 477,5 23 341,7 (26,7)	22 863,6 23 741,2 (25,6)	98,3	95,5 - 101,2
ASC _I (ng·h/mL)	22 616,0 23 483,7 (26,6)	23 019,9 23 904,3 (25,7)	98,3	95,4 - 101,2
C _{max} (ng/mL)	7 354,7 7 631,0 (27,7)	7 695,8 8 053,0 (28,2)	95,6	92,0 - 99,3
T _{max} [§] (h)	2,02 (29,52)	2,03 (31,11)		

Amoxicilline (1 x 500 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Amoxicilline en capsules*	Hp-PAC ^{MD} †	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
T _{1/2} [§] (h)	1,34 (21,10)	1,41 (20,48)		
* Amoxicilline (trihydrate d'amoxicilline) en capsules, 500 mg (AA Pharma Inc.) † Amoxicilline (trihydrate d'amoxicilline) en capsules, 500 mg provenant de l'emballage Hp-PAC ^{MD} (Takeda Pharmaceuticals America, Inc.); acheté au Canada. § Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.				

15 MICROBIOLOGIE

Clarithromycine en comprimés, USP

La clarithromycine exerce son action antibactérienne en se fixant sur la sous-unité 50S des ribosomes des bactéries sensibles et en inhibant ainsi la synthèse des protéines.

La clarithromycine est active *in vitro* contre divers microorganismes Gram positifs et Gram négatifs aérobies et anaérobies. En outre, la 14-OH-clarithromycine, qui est un métabolite de la clarithromycine, possède une activité antimicrobienne importante qui peut s'additionner à celle de la molécule mère.

La clarithromycine a un effet bactéricide contre *Helicobacter pylori*; cet effet est plus marqué à un pH neutre qu'à un pH acide.

Activité *in vitro* de la clarithromycine contre *Helicobacter pylori*

On a constaté l'activité *in vitro* de la clarithromycine contre des souches de *H. pylori* isolées chez des patients atteints d'ulcères duodénaux. Les épreuves de sensibilité *in vitro* (microdilution dans un bouillon de culture, dilution dans une gélose, test-E et antibiogramme) ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres des zones d'inhibition n'ont pas été normalisées, validées ni approuvées pour ce qui est des épreuves portant sur *H. pylori*. Les CMI de la clarithromycine et les diamètres des zones d'inhibition seront différentes selon l'épreuve de sensibilité utilisée, le milieu de culture, les additifs encourageant la croissance de la bactérie, le pH, la concentration de l'inoculum faisant l'objet de l'épreuve, la phase de la croissance bactérienne, l'atmosphère dans laquelle se fait l'incubation et la durée.

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

Les épreuves de sensibilité *in vitro* ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres des zones d'inhibition n'ont pas été normalisées, validées ni approuvées pour ce qui est des épreuves portant sur *H. pylori*. On a déterminé les CMI des isolats de *H. pylori* recueillis durant

deux études cliniques américaines évaluant la clarithromycine en association avec l'oméprazole à l'aide de la méthode de microdilution dans un bouillon de culture (Hachem CY *et al.*, 1996). Les résultats ainsi obtenus ont suivi un modèle de distribution bimodale, permettant de différencier les CMI des microorganismes sensibles des CMI des microorganismes résistants à la clarithromycine.

Si l'on utilise la méthode de microdilution dans un bouillon de culture publiée (Hachem CY *et al.*, 1996) et si l'on utilise les valeurs seuils suivantes, on devrait obtenir une corrélation raisonnable entre les CMI et les résultats cliniques et microbiologiques chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole (voir le [Tableau 24](#)).

Tableau 24 – Épreuve de sensibilité de *H. pylori* chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole

CMI (mcg/mL)	Interprétation
≤ 0,06	Sensible (S)
0,12 à 2,0	Intermédiaire (I)
≥ 4	Résistant (R)

On ne doit pas utiliser ces valeurs seuils pour interpréter les résultats obtenus par d'autres méthodes.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Toxicité aiguë

Souris et rat

Dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë, on a administré du lansoprazole par voie orale, sous-cutanée et intrapéritonéale à des groupes de cinq rats et de cinq rates de race Wistar et à des groupes de cinq souris ICR mâles et de cinq souris ICR femelles. Le lansoprazole était administré, au moyen des trois voies retenues, en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH de 7. Chez les deux espèces murines ayant reçu le produit par voie orale, la DL₅₀ était supérieure à la dose la plus élevée (5 000 mg/kg). Aucun animal n'est mort pendant l'étude. Chez la souris, le seul signe clinique observé était la coloration brun foncé des urines.

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

Enfin, aucune des souris ayant reçu 5 000 mg de lansoprazole par voie intrapéritonéale n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les deux jours suivant l'administration de cette dose. Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL₅₀ s'établit à environ

5 000 mg. On a observé des cas de distension abdominale, de dépression respiratoire, d'hypotonie des muscles abdominaux ainsi qu'une baisse de l'activité chez les deux espèces étudiées. Des souris ont également émis des urines de couleur violet foncé. L'autopsie a permis de déceler des résidus du médicament dans la cavité péritonéale des animaux des deux espèces ainsi qu'une décoloration du foie chez les rats morts après l'administration de la dose de 5 000 mg. Ces études ont permis de mettre en évidence la très faible toxicité du lansoprazole administré en dose unique par voie orale, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

On a étudié la toxicité aiguë de plusieurs métabolites, d'un contaminant et du lansoprazole partiellement dégradé (exposé à une température de 40 °C et à une humidité relative de 75 % pendant six mois) chez des souris ICR. Les composés étudiés étaient les dérivés pyridyl-N-oxyde (adm. par voie orale), sulfonyle (M-VII, adm. par voie orale et intrapéritonéale), thio (M-I, adm. par voie orale et intrapéritonéale), 5-hydroxy (M-VI, adm. par voie intrapéritonéale) et le lansoprazole partiellement dégradé (adm. par voie orale). Aucun animal n'est mort; dans tous les cas, la DL₅₀ était par conséquent supérieure à la dose limite de 5 g/kg. Par suite de l'administration orale, seul le lansoprazole partiellement dégradé a entraîné les signes cliniques suivants : baisse de l'activité, dépression respiratoire, hypoexcitabilité (diminution de la réactivité), ataxie et troubles de la posture (prostration). L'administration intrapéritonéale des métabolites M-VI et M-VII s'est traduite par une baisse de l'activité, une hypoexcitabilité et une dépression respiratoire. En outre, la prise du métabolite VII a occasionné de la chromaturie (coloration violet foncé des urines) ainsi qu'un ramollissement des fèces ou de la diarrhée. Ces observations se comparent aux résultats d'études de toxicité aiguë du lansoprazole réalisées antérieurement. Par conséquent, aucun des composés étudiés n'est plus toxique que le lansoprazole lui-même.

Chien

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration d'une dose unique, des groupes de deux chiens mâles de race beagle (à jeun depuis 18 heures) ont reçu du lansoprazole par gavage à des doses respectives de 500, de 1 000 et de 2 000 mg/kg. Le produit était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. Les chiens ont été mis en observation pendant 15 jours après l'administration, puis sacrifiés aux fins d'autopsie. On a pesé les organes et effectué des évaluations histopathologiques sur certains organes choisis. Aucun des chiens n'est mort par suite du traitement; le traitement n'a occasionné aucun signe clinique ou effet sur le poids corporel, la prise d'aliments ou le poids des principaux organes, ni modification macroscopique ou histopathologique. Par conséquent, l'administration d'une dose unique de 2 000 mg/kg n'entraîne pas de toxicité. Pour des raisons humanitaires, on n'a pas administré de dose plus forte.

Toxicité à long terme

Souris

On a donné du lansoprazole par gavage à des groupes de 10 souris CD-1 mâles et 10 souris CD-1 femelles à raison de 0, de 15, de 50 et de 150 mg/kg/jour, pendant trois mois. L'excipient liquide employé était la gomme arabique à 5 %. Les paramètres étudiés étaient les signes cliniques, le poids corporel et la consommation d'aliments. À la fin de l'étude, on a prélevé des échantillons

de sang afin d'effectuer des analyses hématologiques et biochimiques. Tous les animaux ont fait l'objet d'une autopsie. On a effectué l'examen histologique chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins et réalisé une évaluation histologique de l'estomac chez tous les animaux.

Le traitement n'a entraîné la mort d'aucun animal, ni occasionné de signes cliniques ou de modification du poids corporel, de la consommation d'aliments ni des variables chimiques ou hématologiques du sang. Aucune modification pathologique macroscopique liée au traitement n'a été observée. Chez les animaux qui avaient reçu 50 et 150 mg/kg/jour de lansoprazole, le poids des estomacs avait toutefois augmenté, et les glandes gastriques étaient hyperplasiques ou hypertrophiées. Ces observations sont attribuables à l'activité pharmacologique du composé.

Pendant 13 semaines, des groupes de 10 souris CD-1 mâles et de 10 souris CD-1 femelles ont reçu du lansoprazole par gavage, à raison de 0, de 150, de 300, de 600, de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. Le produit était administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. On a relevé trois morts considérées comme possiblement liées au traitement à la dose de 2 400 mg/kg/jour. Le seul signe clinique observé dans tous les groupes traités était la coloration pourpre des urines. Une légère diminution (d'environ 10 à 13 % par rapport au groupe témoin) de l'hématocrite, de l'hémoglobinémie et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. La numération granulocytaire a légèrement diminué chez les femelles traitées. Les concentrations de protéines totales sériques ont diminué à 300 mg/kg/jour ou plus. Le poids de l'estomac a augmenté dans tous les groupes traités. Le poids du foie a augmenté à 300 mg/kg/jour ou plus. Le poids des testicules a baissé aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Les testicules semblaient petits à 1 200 et 2 400 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de lansoprazole, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules hépatiques se sont produites, et la présence d'un pigment brun a été constatée principalement dans le foie des animaux traités à raison de 2 400 mg/kg/jour. L'incidence d'atrophie des canalicules séminifères et d'aspermato-genèse était plus élevée aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 1 200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

Rat

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le poids des mâles ayant reçu 150 mg/kg/jour du produit a diminué. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments. Chez les femelles ayant reçu 50 mg/kg/jour du produit ou

plus et chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, on a observé une baisse de l'hémoglobine et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. L'hématocrite a également diminué chez les rats des deux sexes, et le volume globulaire moyen s'est amoindri chez les mâles ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. La numération leucocytaire des femelles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour a augmenté. Chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, les taux sériques des protéines totales et des globulines ont diminué, et le rapport albumine/globuline (AG) a augmenté. On n'a observé aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Aux doses égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour, le poids de l'estomac a augmenté. Le poids du foie a augmenté aux doses de 15 mg/kg/jour ou plus chez les femelles. Le poids de la glande thyroïde et de l'utérus a augmenté à la dose de 150 mg/kg/jour et celui du thymus a diminué aux doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a observé une atrophie du thymus aux doses d'au moins 15 mg/kg/jour. La fréquence d'hypertrophie, d'éosinophilie et de nécrose isolée des cellules principales de l'estomac était plus élevée chez les animaux ayant reçu au moins 50 mg/kg/jour de lansoprazole, tout comme la fréquence de dépistage de substances éosinophiles dans les glandes gastriques, d'hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et d'hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire.

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

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

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

dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales aux doses de 150 mg/kg/jour.

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. À la fin de l'étude, le poids corporel des rats et des rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour avait diminué de 5 à 6 %. Le traitement n'a eu aucun effet sur les caractéristiques hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine (T₃), de la thyroxine (T₄) et de la thyrostimuline (TSH) plasmatiques n'a fait ressortir aucune différence entre les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins. Chez les femelles ayant reçu des doses d'au moins 15 mg/kg/jour et les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation statistiquement significative du taux sérique de gastrine mesuré 20 heures après l'administration de la dernière dose à la fin de l'étude. À l'autopsie, on a observé un épaissement de la muqueuse glandulaire de l'estomac chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour et chez les femelles traitées à raison de 15 mg/kg/jour. Le poids de l'estomac a augmenté à toutes les doses.

Le poids du thymus et des glandes sous-maxillaires a diminué à la dose de 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a relevé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à la dose de 50 mg/kg/jour. Chez les animaux traités à raison de 50 mg/kg/jour, une augmentation de la densité des cellules argyrophiles, une hypertrophie des cellules pariétales et une nécrose sporadique des cellules principales ont été observées au niveau de l'estomac. Une éosinophilie, une hypertrophie et une hyperplasie des cellules principales gastriques se sont produites à toutes les doses. L'examen au microscope électronique a permis d'observer une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales et de petits granules denses dans les cellules principales chez les animaux ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour.

Les manifestations de toxicité comprenaient la baisse du poids corporel et du thymus ainsi que la nécrose des cellules principales observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 15 mg/kg/jour.

On a donné des doses quotidiennes de 50 mg/kg de lansoprazole par gavage à des rats Wistar mâles dans le cadre d'une étude de 13 semaines, puis on a laissé s'écouler des périodes de récupération de 4, de 13 ou de 26 semaines avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie. Le groupe témoin recevait une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. On a ainsi pratiqué l'autopsie de dix rats dans chacun des quatre groupes suivants (animaux sacrifiés immédiatement après les 13 semaines de traitement, animaux sacrifiés après 4, 13 et 26 semaines de récupération).

Les modifications observées après 13 semaines de traitement étaient semblables aux changements relevés à la dose de 50 mg/kg/jour dans le cadre de l'étude précédente également

d'une durée de 13 semaines. Les cellules sécrétrices de gastrine (cellules G) ont été mises en évidence dans le pylore par coloration immunohistochimique. La densité volumique de ces cellules avait augmenté après 13 semaines de traitement. Toutes les modifications observées ont rétrocedé après quatre semaines de récupération hormis l'augmentation du poids de l'estomac, les changements touchant les cellules principales et l'élévation de la densité des cellules argyrophiles. Cette densité est revenue à la normale après 13 semaines de récupération. On a observé une rétrocession partielle de la nécrose, de l'éosinophilie, de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des cellules principales après 4 et 13 semaines de récupération et une rétrocession complète après 26 semaines de récupération. Le poids de l'estomac des animaux traités se comparait à celui des animaux témoins après le délai de récupération de 26 semaines.

Des groupes comprenant 12 rats et 12 rates de race Sprague-Dawley ont reçu du lansoprazole à raison de 0, de 2, de 10 et de 50 mg/kg/jour, tous les jours dans le cadre d'une étude de 6 mois. Le produit était administré par gavage sous forme de suspension dans de la gomme arabique à 5 % (pH de 7).

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

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

On a administré du lansoprazole par gavage à des rats Sprague-Dawley (30 mâles et 30 femelles par groupe) à raison de 0, de 1,5, de 5, de 15 et de 50 mg/kg/jour, tous les jours pendant un an. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et le pH, ajusté à 7.

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobinémie est survenue. Le traitement n'a entraîné aucune modification de la biochimie sanguine ni des résultats des analyses d'urine. Aux

doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour, le poids de l'estomac a augmenté. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du foie avait augmenté chez les femelles, tandis que celui du thymus avait diminué chez les mâles. L'examen histologique a également permis de constater une atrophie du thymus à cette même dose. En ce qui a trait à l'estomac, l'administration de doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour a entraîné une hypertrophie, une éosinophilie et une nécrose des cellules principales. Une dilatation des glandes gastriques et une augmentation du nombre de cellules argyrophiles se sont produites chez les animaux ayant reçu au moins 15 mg/kg/jour de lansoprazole. À la dose de 50 mg/kg/jour, on a observé une aggravation de l'accumulation de cellules inflammatoires, une hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et une hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire. Chez les rats ayant reçu 50 mg/kg/jour de médicament, la fréquence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) a augmenté, et on a dépisté une tumeur bénigne touchant ces cellules chez un seul rat traité à cette dose.

Les manifestations de toxicité comprenaient la diminution du gain de poids chez les mâles, la baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine, l'atrophie du thymus et l'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) observées à la dose de 50 mg/kg/jour et la nécrose des cellules principales de l'estomac notée aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 1,5 mg/kg/jour.

Chien

Dans le cadre d'une étude de six mois, on a administré des capsules de gélatine dure de lansoprazole à raison de 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour à des groupes de quatre chiens et de quatre chiennes de race Beagle tous les jours.

Aucun animal n'est mort ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. On n'a observé aucun effet lié au traitement sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine, ni les résultats des analyses d'urine et des examens ophtalmoscopiques et électrocardiographiques. Chez un des chiens ayant reçu la dose la plus forte, on a noté un échappement nodal auriculoventriculaire sporadique; cependant, ni le commanditaire de l'étude ni le vétérinaire consultant spécialisé en cardiologie n'ont tenu compte de ce signe, qui survient parfois spontanément chez le chien, comme lié au traitement. Il s'est produit une diminution transitoire (présente au troisième mois et disparue au sixième) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire chez les mâles ayant reçu les doses de 2 et de 10 mg/kg/jour. Chez les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, la diminution de l'hématocrite, de l'hémoglobine, de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine et du volume globulaire moyen était présente à trois mois et à six mois de traitement. La numération leucocytaire a augmenté chez les femelles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. L'autopsie n'a livré aucune observation liée au traitement. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du thymus a baissé chez les mâles. L'examen histologique a révélé une augmentation de la vacuolisation des cellules pariétales de la muqueuse gastrique aux doses égales ou supérieures à 10 mg/kg/jour.

Les signes de toxicité comprenaient des modifications hématologiques et la baisse du poids du thymus observées à la dose de 50 mg/kg/jour. La dose non toxique a été établie à 10 mg/kg/jour.

Dans le cadre d'une étude de 12 mois, on a administré des capsules de gélatine dure de lansoprazole à raison de 0, 1,5, 5, 15 et 50 mg/kg/jour à des chiens de race Beagle tous les jours. Chaque groupe traité comprenait quatre mâles et quatre femelles. Deux chiens mâles sont morts, dont un qui recevait la dose de 15 mg/kg/jour et l'autre, celle de 50 mg/kg/jour.

Chez les chiens qui ont survécu, on n'a observé aucun comportement évocateur d'une toxicité, ni aucun effet lié au traitement sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine et des examens ophtalmoscopiques. Le tracé électrocardiographique de tous les chiens traités était normal. La numération leucocytaire a augmenté aux doses de 15 et de 50 mg/kg/jour; cette augmentation était passagère à la dose de 15 mg/kg/jour (présente après trois mois de traitement et disparue par la suite) et n'est survenue que chez les mâles. Le poids de la prostate a diminué aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour. L'examen histologique a permis de constater une augmentation de la vacuolisation des cellules pariétales à toutes les doses.

On n'a pas réussi à cerner la cause du décès des deux chiens. Aucun signe de toxicité n'a été relevé chez les autres chiens qui pourrait expliquer les deux morts. Néanmoins, la prudence donne à penser que ces deux morts découlent de la toxicité du produit administré. Par conséquent, la dose non toxique établie dans le cadre de cette étude est de 5 mg/kg/jour.

Études menées chez les ratons et les chiots

Deux études ont évalué la toxicité et la toxicocinétique du lansoprazole chez des rats et des chiens préadolescents. Les doses retenues pour ces deux espèces étaient identiques à celles que l'on utilise chez les animaux adultes dans des études de quatre semaines (souche Wistar) et de 13 semaines (souche Sprague-Dawley) chez les rats (Atkinson et Daly, 1986; Miyajima, 1986) et dans une étude de 13 semaines chez les chiens (Chiba, 1989; Miyajima, 1989). L'administration aux rats s'est poursuivie du sevrage jusqu'à l'adolescence (c'est-à-dire jusqu'à la maturité sexuelle). Cet intervalle dans les âges permet de simuler des groupes d'enfants de 2 à 12 ans. Chez les chiens, l'administration a commencé deux semaines après la naissance et s'est poursuivie quatre semaines avant le sevrage, puis pendant sept semaines après le sevrage, soit un total de 13 semaines. On a porté plus d'attention à l'examen de l'estomac, puisque ces études portaient en partie sur l'évaluation du seuil de toxicité des organes cibles, surtout l'estomac des jeunes animaux en comparaison de celui des animaux adultes.

Ces études cherchaient également à connaître les autres effets de l'administration du médicament sur les étapes du développement des animaux qui le recevaient à un jeune âge.

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

Clarithromycine en comprimés, USP

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (voir le [Tableau 25](#)).

Tableau 25 – DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (g/kg)
Souris	Mâle	Orale	2,74
	Femelle	Orale	2,7
	Mâle	Sous-cutanée	> 5,0
	Femelle	Sous-cutanée	> 5,0
	Mâle	Intrapéritonéale	1,03
	Femelle	Intrapéritonéale	0,85
	Mâle	Intraveineuse	0,17
	Femelle	Intraveineuse	0,2
Rats	Mâle	Orale	3,47
	Femelle	Orale	2,7
	Mâle	Sous-cutanée	> 5,0
	Femelle	Sous-cutanée	> 5,0
	Mâle	Intrapéritonéale	6,69
	Femelle	Intrapéritonéale	7,58

Les principaux signes d'intoxication sont les suivants : ralentissement des activités, du comportement, du gain pondéral et de la fréquence respiratoire ainsi que sédation. L'action émétique de la clarithromycine a empêché l'établissement de la dose létale chez le chien.

On a déterminé la toxicité orale aiguë de la clarithromycine chez des souris et des rats très jeunes. La dose létale médiane (1,2 g/kg) était environ deux fois plus élevée que chez les rongeurs plus vieux.

Toxicité subchronique

On a effectué des études chez le rat, le chien et le singe auxquels on a administré de la clarithromycine par voie orale. La durée de l'administration variait de 14 à 42 jours.

Rats

Une étude portant sur le rat (à des doses pouvant atteindre 800 mg/kg/jour par voie orale) n'a pas permis de démontrer d'effets indésirables chez des rats exposés à 50 mg/kg/jour pendant quatre semaines. Les signes cliniques observés aux doses toxiques étaient les suivants : réduction de la mobilité, horripilation, hypothermie et taches d'urine au périnée. Les modifications des paramètres biochimiques aux doses de 200 et de 800 mg/kg/jour sont un signe de l'hépatotoxicité que les signes histopathologiques de nécrose hépatocytaire ont permis de confirmer.

Parmi les autres résultats des études histopathologiques obtenus aux deux doses les plus élevées, notons le gonflement de l'épithélium des néphrons corticaux et l'atrophie du système lymphatique et de l'appareil génital. On a observé ces manifestations de toxicité chez de jeunes rats après l'administration orale quotidienne de doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour pendant six semaines. À la dose de 150 mg/kg/jour, on a noté une augmentation du poids relatif du foie et des reins.

Chiens

Des chiens ont reçu par voie orale 0, 6,25, 25, 100 ou 400 mg/kg/jour de clarithromycine tous les jours pendant 28 jours. Les chiens traités ont présenté sporadiquement des vomissements. On n'a observé aucun autre effet indésirable chez les chiens ayant consommé 6,25 mg/kg/jour. Les signes cliniques apparus aux doses plus élevées sont les suivants : selles molles, larmolement et conjonctivite.

On a remarqué une légère anorexie chez les chiens prenant 100 mg/kg/jour ou plus. À 400 mg/kg/jour, on a pu observer une réduction de la numération érythrocytaire, de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine, de l'albumine sérique ainsi que du pH moyen et de la densité de l'urine. Par contre, les concentrations de transaminase sérique, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale avaient augmenté.

On a retracé de la bilirubine dans l'urine. Il y avait d'autres changements anatomopathologiques à la dose de 400 mg/kg/jour : hyperplasie de la vésicule biliaire, atrophie des glandes gastriques, atrophie de l'épithélium des néphrons, œdème de l'iris, du corps ciliaire et de la choroïde, prolifération des capillaires dans la cornée, suppression de la spermatogenèse et dégénérescence de la médullosurrénale.

Singe

Des singes ont reçu, toujours par voie orale, des doses de 0, de 25, de 100 ou de 400 mg/kg/jour pendant un mois. Deux des 10 animaux qui ont reçu la dose la plus élevée sont décédés. On a noté un ptyalisme à toutes les doses. On n'a observé aucun autre effet indésirable chez les animaux ayant reçu 25 mg/kg/jour.

Les signes cliniques relevés aux doses les plus élevées, et surtout à la dose de 400 mg/kg/jour, étaient les suivants : vomissements, yeux creux, déshydratation, émaciation, baisse de la température rectale, perte pondérale, réduction de la consommation de nourriture, opacification de la cornée et réduction de la pression intraoculaire. Chez certains animaux ayant pris 400 mg/kg/jour, on a noté dans quelques cas isolés une coloration jaune des fèces. Comme

chez les autres espèces, le foie était la principale cible aux doses toxiques; on a pu le constater d'après l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des transaminases ALT et AST, de la LDH, de l'amylase ou des triglycérides; un déséquilibre électrolytique et de faibles taux de protéines, de cholestérol et de phospholipides ainsi qu'une élévation de la leucine-aminopeptidase (LAP) ont également été observés.

Les principales modifications histopathologiques ont été observées surtout aux doses les plus élevées, mais on a quand même noté des changements semblables aux doses moyennes chez certains singes. Ces modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des néphrons corticaux, l'absence de spermatogenèse, la régression du thymus et la nécrose de certaines cellules (single cells) de l'estomac. Chez l'homme, la dose recommandée est de 500 à 1 000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (pour une personne de 70 kg).

Toxicité chronique

Rats

Des rats (20/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement par voie orale des doses de clarithromycine de 0, de 15, de 37,5, de 75 ou de 150 mg/kg/jour pendant trois mois. On a noté huit décès fortuits, mais aucun d'eux n'a été considéré lié au traitement. On a observé divers signes cliniques : ptyalisme, déshydratation, hyperactivité; ils étaient liés à la dose. Le seul effet toxique noté était une certaine variation du gain pondéral. On n'a observé aucun changement significatif du point de vue toxicologique dans l'hématologie, la biochimie et l'analyse d'urine.

À l'autopsie, on a noté une augmentation du poids relatif moyen du foie et des reins à la dose maximale. Il n'y avait pas de changement microscopique dans les reins; mais dans le foie, cependant, on a noté une augmentation liée au sexe et à la dose des hépatocytes multinucléés. Ces effets n'étaient observés chez les femelles qu'à la dose de 150 mg/kg/jour, mais chez les mâles, ils se présentaient à des doses aussi faibles que 37,5 mg/kg/jour.

Une étude de l'administration orale de clarithromycine d'une durée de six mois a été effectuée chez des rats (20 à 27/sexe/groupe) à des doses de 0, de 1, de 6, de 8, de 40 ou de 200 mg/kg/jour. Sept rats mâles et femelles du groupe témoin et des groupes ayant reçu 40 et 200 mg/kg/jour ont bénéficié d'une période de récupération sans médicament de 63 jours. Il n'y a eu aucun décès. Aux doses élevées, le poids corporel et la consommation de nourriture ont baissé, mais sont revenus à la normale pendant la période de récupération.

À 40 et à 200 mg/kg/jour, la consommation d'eau et le volume d'urine ont augmenté chez les mâles et les femelles. Parmi les changements hématologiques liés à la dose, on a remarqué une réduction de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite ainsi qu'une hausse du volume globulaire moyen, de la teneur moyenne des hématies en hémoglobine et de la concentration moyenne en hémoglobine des hématies ainsi que de la numération relative des éosinophiles. Les modifications biochimiques étaient surtout limitées aux sujets recevant la dose la plus élevée et consistaient en une augmentation de l'ALP et en une baisse des phospholipides; une diminution du cholestérol total et des triglycérides ainsi qu'une augmentation de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT) ont été notées chez les mâles seulement, tandis qu'une baisse de l'albumine a été observée chez les femelles seulement.

Divers organes avaient subi un gain pondéral, dont le cæcum, les glandes surrénales, le foie et la rate. Les examens histopathologiques ont montré une augmentation des hépatocytes multinucléés, liée au médicament, réversible à l'interruption du traitement et associée à une nécrose minime et localisée du foie chez les deux sexes et aux deux doses les plus élevées. Aucune anomalie n'a été observée dans le cæcum, les glandes surrénales ni la rate qui aurait permis d'expliquer l'augmentation de poids de ces organes. Après la période de récupération, seuls les animaux ayant reçu 200 mg/kg/jour présentaient une augmentation des hépatocytes multinucléés.

Chiens

Des chiens (sept/sexe/groupe) ont reçu quotidiennement par voie orale des doses de 0, de 10, de 30 ou de 100 mg/kg/jour de clarithromycine pendant trois mois. On a noté des vomissements aux doses de 30 mg/kg et plus. Un chien mâle recevant la dose la plus élevée a été sacrifié *in extremis* au jour 69. On a noté la présence de lésions liées à la clarithromycine dans le foie, la vésicule biliaire, le thymus et l'estomac.

Les changements hématologiques et biochimiques à la dose la plus élevée comprenaient notamment une réduction de la numération érythrocytaire et de l'hématocrite ainsi que des protéines totales et de l'albumine et une augmentation de l'ALT (SGPT), de la GGT ainsi que de l'ALP. On n'a enregistré aucun changement significatif du poids des organes, mais des altérations microscopiques au foie et à l'estomac liées au traitement ont été observées chez les chiens ayant reçu les doses faibles et élevées, de même que des modifications de la vésicule biliaire, de la rate et du thymus des animaux auxquels on a administré la dose la plus élevée.

En outre, on a effectué une étude de six mois portant sur l'administration orale chez des chiens (quatre ou cinq/sexe/groupe) aux doses de 0, de 0,8, de 4, de 20 ou de 100 mg/kg/jour. Aux doses de 0 et de 100 mg/kg/jour, on a laissé un chien et une chienne prendre une période de récupération d'un mois sans leur administrer de clarithromycine. Un chien mâle du groupe à la dose maximale est décédé au jour 174. On considère que ce décès est le résultat direct de l'administration de la clarithromycine. Les examens histopathologiques ont révélé des lésions du parenchyme hépatique et ont ainsi permis de connaître la cause d'un ictère clinique. Les signes cliniques observés durant la phase d'administration de l'étude étaient limités aux deux doses les plus élevées et comprenaient les vomissements et les signes oculaires. La consommation de nourriture et d'eau avait baissé chez les chiens qui recevaient 20 et 100 mg/kg/jour.

Les modifications hématologiques à 100 mg/kg pointaient vers une anémie subclinique. Les altérations biochimiques à cette dose étaient associées à des lésions hépatiques. Les modifications oculaires n'étaient observées qu'à la dose la plus élevée.

Une augmentation du poids des poumons, du foie, de la rate, des glandes surrénales et des reins s'observait dans le groupe ayant pris 100 mg/kg/jour. Les examens histopathologiques de ces organes ont montré la dégénérescence du parenchyme hépatique ainsi que des effets toxiques sur les glandes surrénales. Il y avait une baisse du poids du thymus chez les animaux ayant reçu 100 mg/kg/jour. À la fin de la période de récupération, toutes les altérations avaient régressé ou s'étaient atténuées.

Singe

Des singes (cinq ou six/sexe/groupe) ont aussi reçu de la clarithromycine pendant six mois à raison de 0, de 25, de 50 ou de 100 mg/kg/jour. Dans chacun des groupes recevant les doses extrêmes (0 et 100 mg/kg/jour), un singe et une guenon ont bénéficié d'une période de récupération d'un mois. Une guenon recevant la dose maximale est décédée à la semaine 25. L'inhalation de ses vomissements serait la cause du décès. Les signes cliniques se limitaient à une incidence de vomissements et de pyalisme liée à la dose. Aucun effet lié au traitement ne s'est manifesté dans la consommation de nourriture, ni à l'examen ophtalmologique ni aux épreuves hématologiques. Une seule femelle recevant la dose maximale a perdu du poids. À cette même dose, on a observé de légères modifications dans les épreuves biologiques sériques, particulièrement en ce qui a trait aux protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse, liée à la dose, du pH et de la densité à 13 semaines seulement. Aux doses élevées, on a constaté une augmentation du poids du foie, des glandes surrénales et des reins, mais l'anomalie se limitait à de légères modifications hépatiques consistant en la raréfaction du cytoplasme dans les hépatocytes centrolobulaires. Tous ces changements ont régressé durant la période de récupération.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Toxicité aiguë

Les valeurs de DL₅₀ suivantes, exprimées en mg/kg de poids corporel, ont été rapportées pour l'amoxicilline.

Tableau 26 – DL₅₀ aiguës après l'administration d'amoxicilline (mg/kg)

Espèce	Voie d'administration		
	Orale	Intrapéritonéale	Sous-cutané
Souris	> 10 000	4 350	> 6 000
Rat	> 8 000	4 900	> 6 000
Chien	> 3 000	-	-

Toxicité subaiguë

Rats

Dans une étude, des rats mâles et des rats femelles ont reçu des doses orales quotidiennes d'amoxicilline de 500 mg/kg pendant 21 jours. Exception faite d'un taux d'urée sanguine nettement plus élevé ($p < 0,01$) chez les femelles du groupe test que chez le groupe témoin, aucun effet toxique sur les organes, les tissus ou les liquides de l'organisme n'a été observé, et aucun effet indésirable sur la consommation de nourriture, le gain pondéral ou l'efficacité de l'utilisation de la nourriture n'a été constaté.

L'examen histopathologique des tissus a révélé une stéatose hépatique minime des femelles traitées. Cette observation n'a toutefois pas été considérée comme un effet toxique, mais plutôt comme le résultat possible d'une altération de la flore intestinale.

Chiens

Une dose orale quotidienne de 250 mg/kg d'amoxicilline a été administrée pendant 14 jours à un chien et à une chienne. Ni l'un ni l'autre ne sont décédés durant la période d'observation, et aucune variation du poids ni effet sur la consommation de nourriture n'ont été observés. La valeur des paramètres de laboratoire était dans les limites de la normale. L'examen post-mortem n'a révélé aucune anomalie macroscopique ou microscopique et le poids des organes était dans les limites de la normale.

Toxicité chronique

Rats

Dans une étude, des rats et des rates ont reçu pendant 26 semaines des doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour à raison de 6 jours par semaine. Aucune perturbation apparente du poids absolu des organes des animaux traités, mâles comme femelles, n'a été observée, ni signe histologique de réponse au traitement.

Dans une autre étude, trois groupes de rats Sprague-Dawley ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg pendant une période test de 13 à 15 semaines. Aucune altération macroscopique ou histologique considérée comme liée à l'administration de l'amoxicilline n'a été observée chez les rats traités. Le gain pondéral de certains des animaux ayant reçu la dose faible ou intermédiaire était plus faible (chez les mâles) ou légèrement plus élevé (chez les femelles) que celui des animaux témoins.

Chiens

Un compte rendu fait état de l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour pendant 6 mois à des chiens et des chiennes. Initialement, les groupes d'animaux étaient composés de 6 mâles et de 6 femelles, mais après trois mois de traitement, chaque groupe a été amputé de trois animaux.

Au cours des six premières semaines de traitement, des accès occasionnels de vomissements survenant entre 1 et 4 heures après l'administration du médicament ont été signalés chez les chiens recevant la dose de 2 000 mg/kg/jour, et 4 accès ont été observés chez les animaux du groupe à dose intermédiaire (500 mg/kg/jour). De très rares cas de selles grises ont été observés, mais uniquement chez les chiens sous dose intermédiaire ou élevée. En fait, cette manifestation a été observée 7 fois chez les chiens du groupe recevant la plus forte dose (2 000 mg/kg/jour) et 3 fois chez ceux du groupe recevant la dose intermédiaire (500 mg/kg/jour).

On rapporte que le gain pondéral des mâles traités ne présentait pas de différence significative par rapport à celui des animaux témoins, mais que chez les femelles traitées, la prise de poids était nettement plus lente que chez les animaux témoins. Ce facteur serait attribuable à un gain pondéral excessif chez les animaux témoins. La consommation d'eau et d'aliments n'a pas été modifiée. Aucune anomalie oculaire attribuable à l'amoxicilline n'a été observée.

Dans une deuxième étude, deux groupes de beagles ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 500 mg/kg et de 200 mg/kg pendant 13 semaines. Aucune altération macroscopique ou histologique considérée comme liée à l'administration de l'amoxicilline n'a été observée chez

les chiens traités.

Cancérogénicité

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de 1 à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules enterochromaffin-like [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée d'un an. Une hyperplasie à cellules de Leydig et des tumeurs du testicule ont également été observées. Des études mécanistiques ont montré que ces modifications des cellules de Leydig étaient spécifiques du rat et n'étaient pas pertinentes d'un point de vue biologique chez l'humain.

Dans le cadre d'une étude de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné à des souris de race CD-1 par voie orale des doses allant de 15 à 600 mg/kg/jour (soit de 2 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Le lansoprazole a provoqué une augmentation de l'incidence, liée à la dose, de l'apparition d'hyperplasie des cellules ECL de l'estomac. De plus, le lansoprazole a provoqué une faible incidence, non liée à la dose, de carcinoïdes dans la muqueuse gastrique à diverses doses (une femelle du groupe à 15 mg/kg/jour, un mâle du groupe à 150 mg/kg/jour ainsi que deux mâles et une femelle du groupe à 300 mg/kg/jour). Il a également provoqué une augmentation de l'incidence de tumeurs hépatiques (adénome et carcinome hépatocellulaires). L'incidence des tumeurs chez les mâles ayant reçu 300 et 600 mg/kg/jour (soit de 40 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) et chez les femelles ayant reçu de 150 à 600 mg/kg/jour (soit de 20 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle) a dépassé l'incidence de tumeurs spontanées chez les témoins historiques de cette souche de souris. Le traitement par le lansoprazole a produit un adénome du *rete testis* chez les souris mâles qui ont reçu de 75 à 600 mg/kg/jour (soit de 10 à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle).

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

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

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

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

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

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

tous les cas. Un cas isolé de carcinoïde a été observé dans la muqueuse fundique d'une rate ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour.

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

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

Clarithromycine en comprimés, USP

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir cancérigène de la clarithromycine.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir cancérigène de l'amoxicilline. Aucune étude n'a été menée pour évaluer le pouvoir mutagène de l'amoxicilline utilisée seule.

Génotoxicité

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

Les études de cytogénicité réalisées *in vitro* ont permis de mettre en évidence une augmentation de la fréquence d'aberrations comportant principalement une fragmentation des chromatides et ne survenant qu'aux concentrations cytotoxiques. Ces concentrations étaient au bas mot de 50 à 60 fois plus élevées que les concentrations sanguines cliniques prévues quant à la molécule mère. Le médicament ne sera jamais administré à des doses donnant lieu à de telles concentrations chez les humains.

Clarithromycine en comprimés, USP

On a réalisé les études de mutagenèse *in vitro* suivantes avec la clarithromycine : test sur les microsomes de *Salmonella* ou de mammifères, test de la fréquence de l'induction de la mutation sur des bactéries, recherche des aberrations chromosomiques *in vitro*, synthèse de l'ADN dans les hépatocytes du rat, recherche de lymphomes chez la souris, expérience du gène létal dominant chez la souris, technique du micronoyau chez la souris.

Tous les essais ont donné des résultats négatifs sauf la recherche des aberrations chromosomiques *in vitro* qui a donné des résultats faiblement positifs dans un test et des résultats négatifs dans un autre. En outre, le test de mutation réversible sur des bactéries (test d'Ames) a été effectué sur des métabolites de la clarithromycine et a donné des résultats négatifs.

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Aucune étude de longue durée avec l'amoxicilline n'a été effectuée chez l'animal.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

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

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

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

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

Les résultats d'études de reproduction menées sur des rates et des lapines gravides n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation fœtale ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère liés à l'utilisation du lansoprazole. Le lansoprazole n'est pas considéré comme tératogène.

Clarithromycine en comprimés, USP

Des études de fertilité et de reproduction ont montré que l'administration de doses quotidiennes de 150 à 160 mg/kg/jour à des rats mâles et femelles n'a entraîné aucun effet défavorable sur le cycle œstral, la fertilité, la parturition ni sur le nombre ou la viabilité des rats. Les taux plasmatiques chez les rats après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient deux fois supérieurs à ceux chez l'être humain.

Dans des études réalisées sur des singes à qui l'on a donné 150 mg/kg/jour, les taux

plasmatiques étaient trois fois supérieurs à ceux de l'être humain. Dans des études réalisées sur des singes à qui l'on a donné 150 mg/kg/jour, la clarithromycine a provoqué la perte d'embryons. On a attribué cet effet à une toxicité importante du médicament chez les femelles qui recevaient cette dose élevée.

Chez le lapin, la perte *in utero* de fœtus s'est produite quand on a administré 33 mg/m² par voie intraveineuse, dose qui est 17 fois moindre que la dose orale quotidienne maximale proposée chez l'être humain, soit 618 mg/m².

Amoxicilline en capsules (sous forme de trihydrate d'amoxicilline), USP

Rats

Une étude rapporte l'administration de doses quotidiennes orales d'amoxicilline de 200 mg/kg et de 500 mg/kg. Les rats mâles, d'au moins 40 jours, ont reçu le produit pendant 63 jours et les femelles, arrivées à maturité sexuelle, pendant 14 jours avant l'accouplement. L'administration s'est ensuite poursuivie pendant toute la durée de l'étude. Le traitement n'a pas affecté la durée de la gestation, quelle qu'ait été la dose administrée. On a cependant constaté, lors du premier et du deuxième accouplements, que le taux de gestation était plus faible chez les femelles du groupe sous 500 mg/kg que chez celles du groupe témoin. Par contre, dans le cas des femelles du groupe sous 200 mg/kg, les taux étaient comparables lors des deux accouplements. La séquence chronologique de l'accouplement était comparable dans tous les groupes; le nombre total d'animaux présentant des signes d'accouplement était légèrement plus faible dans le groupe sous 500 mg/kg que dans le groupe témoin lors des deux accouplements. Le nombre de pertes avant et après implantation était comparable dans tous les groupes, durant la première comme au cours de la seconde gestation.

Dans le cas des rats ayant eu la possibilité d'élever leurs petits, la taille et le poids de la portée, de même que le poids moyen et le taux de mortalité des petits étaient comparables dans le groupe sous 500 mg/kg et dans le groupe témoin, cela au moment de la naissance ainsi qu'aux 4^e et 21^e jours du post-partum. De façon similaire, le poids moyen et le taux de mortalité des petits du groupe sous 200 mg/kg n'ont pas été affectés par le traitement par l'amoxicilline. Toutefois, entre la naissance et la fin de la lactation, la taille et le poids de la portée étaient inférieurs à ceux observés dans le groupe témoin. Ces différences ont été considérées comme n'ayant aucun lien avec le traitement. Aucun raton anormal n'a été observé.

Effets sur la gestation

Des rates ont reçu des doses orales d'amoxicilline de 200 mg/kg, 500 mg/kg et 1 000 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. L'amoxicilline n'a pas eu d'incidence sur la gestation ou le pourcentage de résorptions et n'a pas produit d'anomalies fœtales, par comparaison au groupe témoin non traité.

Effets sur le développement périnatal et postnatal des ratons

Des doses d'amoxicilline de 200 et de 500 mg/kg/jour ont été administrées par voie orale à des rates, du 15^e jour de la gestation jusqu'au 21^e jour du post-partum en passant par la lactation. Ce traitement, à l'une ou l'autre dose, n'a eu aucune incidence sur le gain pondéral des mères, le taux de gestation ou la durée de la gestation. Il y avait une tendance significative et

proportionnelle à la dose, vers des portées plus petites et de plus petits poids à la naissance. Ce phénomène a persisté pendant toute la période s'étendant de la lactation au sevrage, malgré le fait que le taux de mortalité des petits a été plus faible chez la progéniture des rates traitées que chez celle des rates témoins, et que le poids moyen des premiers a été plus élevé que celui des seconds. Aucun raton anormal n'a été observé.

Souris

On a rapporté que l'administration de doses orales d'amoxicilline de 200, 500 et 2 000 mg/kg/jour du 6^e au 15^e jour de la gestation n'a entraîné aucun signe évident de réaction au traitement ni décès chez les animaux parents. La variation de poids des mères durant la gestation était comparable dans tous les groupes, tout comme le taux de gestation.

Le nombre de pertes fœtales a été considérablement plus élevé dans tous les groupes de traitement que chez les témoins, mais comme le taux d'implantation a également eu tendance à être plus élevé dans les groupes sous 500 et 2 000 mg/kg, la taille des portées de ces groupes n'a été que légèrement inférieure à celle observée dans le groupe témoin, et, en l'occurrence, la différence n'était pas significative. La taille des portées et les taux d'implantation ont également eu tendance à se situer à la limite supérieure des valeurs de laboratoire ou au-dessus, des facteurs qui ont fait en sorte qu'il n'a pas été possible de déterminer avec certitude l'importance biologique de l'augmentation des pertes fœtales.

On a noté que le poids moyen des petits était comparable dans tous les groupes. Il a été considéré que le traitement n'a pas eu d'incidence sur la distribution des variantes squelettiques, quelle que soit la dose administrée. Un nombre significativement plus élevé de petits présentant des côtes cervicales a été observé chez la progéniture du groupe sous 200 mg/kg. La côte cervicale et la 14^e côte sont des prolongations du processus transverse des vertèbres cervicale ou lombaire. La fréquence de côtes surnuméraires dépend de la souche animale concernée. Les côtes cervicales ne sont pas des anomalies et n'ont aucune portée pathologique.

Dans cette expérience, le taux de côtes cervicales a été de 12 % dans le groupe témoin et de 16 % dans les trois groupes de traitement considérés ensemble. Cependant, si l'on tient compte des groupes individuels, alors le taux de côtes cervicales était de 24 % dans le groupe ayant reçu la dose la plus faible (200 mg/kg), ce qui, sur le plan statistique, est significativement plus élevé que la valeur obtenue dans le groupe témoin. Cette observation n'a pas été considérée comme liée au traitement, car dans le groupe sous 500 mg/kg, la fréquence de côtes cervicales était nettement inférieure à celle observée dans le groupe témoin. Chez les petits du groupe ayant reçu la dose la plus élevée (2 000 mg/kg), la fréquence de côtes cervicales a atteint 17 %, ce qui se compare à la fréquence notée dans le groupe témoin. La fréquence des anomalies viscérales n'a pas été modifiée significativement par le traitement, quelle que soit la dose administrée.

Toxicologie particulière

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Atrophie rétinienne

Dans le cadre de deux études de toxicologie de 24 mois menées sur des rats albinos, on a

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

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

Clarithromycine en comprimés, USP

Néphrotoxicité aiguë

On n'a observé aucun signe de néphrotoxicité chez le rat à des doses pouvant atteindre 500 mg/kg/jour.

Hépatotoxicité

Dans des études de l'hépatotoxicité comparée de l'érythromycine et de la clarithromycine réalisées *in vitro* et *in vivo*, on a constaté que la clarithromycine n'était pas plus cytotoxique que le stéarate d'érythromycine et qu'elle était beaucoup moins toxique que l'estolate d'érythromycine. On n'a pas observé d'induction par les enzymes hépatiques aux doses inférieures à 500 mg/kg/jour. Chez les singes cynomolgus, le modèle le plus proche de l'être humain pour ce qui est du métabolisme, on a remarqué des élévations de l'ALT (SGPT) et de la LDH à la dose de 200 mg/kg/jour.

Chez le chien, l'augmentation de l'ALT (SGPT) survient à 100 mg/kg/jour, tandis que, chez le rat Wistar, on a observé une hausse similaire des enzymes à 200 mg/kg/jour. Les lésions morphologiques liées à une consommation à long terme de clarithromycine (jusqu'à six mois) ne différaient pas des changements réversibles observés dans des études antérieures chez le rat, le chien et le singe. Les doses mentionnées sont de nombreuses fois supérieures à la gamme thérapeutique recommandée chez l'être humain, qui est de 8 à 10 mg/kg/jour.

Toxicité oculaire

Les lésions oculaires semblent limitées aux chiens et aux singes qui ont reçu des doses létales, c'est-à-dire des doses très supérieures à la dose thérapeutique chez l'être humain. Des études effectuées à l'aide de clarithromycine portant un marqueur radioactif permettent de constater que l'œil ne reçoit pas sélectivement des dépôts du médicament et que la clairance du médicament dans le tissu oculaire est la même que dans les autres tissus. Une opacification de la cornée survient après des modifications étendues du tissu extraoculaire, changements que l'on peut déceler par de nombreuses méthodes de diagnostic. La baisse de la pression intraoculaire précède de façon relativement prévisible cette opacification. Dans les études chez les animaux, on a noté certaines preuves que l'opacité était transitoire et qu'au moins une

régression partielle de cette opacité pouvait se manifester, mais la plupart des animaux ont succombé au dysfonctionnement d'un autre organe peu après l'apparition de l'opacité.

Les animaux à qui on avait administré des doses proches de la dose thérapeutique n'ont présenté aucun changement oculaire. Les lapins qui ont été traités à l'aide de 40 et de 160 mg/kg/jour pendant 28 jours n'ont manifesté aucun effet oculaire.

Ototoxicité

Les cobayes n'ont présenté aucune modification du réflexe du pavillon de l'oreille à la dose de 400 mg/kg/jour; toutefois, les cellules pileuses à l'intérieur et à l'extérieur du pavillon ont disparu, ce qui laisse croire à une lésion due à la toxicité du produit. On n'a pas relevé de lésion à 200 mg/kg/jour.

Toxicité juvénile

Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Dans une étude menée auprès de jeunes rats, des effets indésirables sur la croissance et le développement osseux et les valvules cardiaques ont été observés à des doses de lansoprazole supérieures à la dose équivalente maximale recommandée chez l'humain.

Une étude de huit semaines sur la toxicité orale avec une phase de rétablissement de quatre semaines a été menée chez de jeunes rats ayant reçu du lansoprazole de 7 jours après la naissance (âge équivalent aux premiers jours chez l'humain) au jour 62 (âge équivalent à environ 14 ans chez l'humain) à des doses de 40 à 500 mg/kg/jour (environ 1,2 à 12 fois la dose quotidienne de 15 mg chez les enfants âgés de 1 à 11 ans pesant 30 kg ou moins, selon l'ASC).

L'épaississement de la valvule cardiaque est survenu à une dose de lansoprazole de 500 mg/kg/jour (environ 12 fois la dose quotidienne de 15 mg chez les patients pédiatriques selon l'ASC, âgés de 1 à 11 ans pesant 30 kg ou moins). L'épaississement de la valvule cardiaque n'a pas été observé à la dose inférieure suivante (250 mg/kg/jour) ni aux doses inférieures. Les observations avaient une tendance vers la réversibilité des résultats après une période de rétablissement sans médicament de 4 semaines.

Aucun effet sur les valvules cardiaques n'a été observé dans le cadre d'une étude de toxicité intraveineuse de 13 semaines portant sur le lansoprazole chez des rats adolescents (équivalence d'environ 12 ans chez l'humain) à des expositions systémiques semblables à celles obtenues dans le cadre de l'étude de toxicité orale de huit semaines menée chez de jeunes rats (nouveau-nés).

Dans l'étude de huit semaines sur la toxicité orale du lansoprazole, des doses égales ou supérieures à 100 mg/kg/jour ont entraîné un retard de croissance, avec une diminution du gain pondéral observée dès le jour 10 postnatal (âge équivalent aux nouveau-nés humains). À la fin du traitement, les signes d'une diminution de la croissance à 100 mg/kg/jour et plus comprenaient des réductions du poids corporel (de 14 à 44 % comparativement aux témoins), du poids absolu de plusieurs organes, du poids du fémur, de la longueur du fémur et de la distance vertex-coccyx. L'épaisseur du cartilage de conjugaison du fémur n'a été réduite que chez les mâles et seulement à la dose de 500 mg/kg/jour. Les effets liés à la croissance retardée

ont persisté jusqu'à la fin de la période de rétablissement de 4 semaines. Les données à plus long terme n'ont pas été recueillies.

Dans le cadre d'une étude de suivi sur la toxicité liée au développement, des jeunes rats (12 rats par groupe de traitement) ont reçu par voie orale 250 ou 500 mg/kg/jour de lansoprazole pendant quatre ou huit semaines à compter du jour postnatal 7 (âge équivalent à celui des nouveau-nés humains), au jour postnatal 14 (âge équivalent à environ un an chez l'être humain) ou au jour postnatal 21 (âge équivalent à environ deux ans chez l'humain).

Des signes de toxicité (gain pondéral moyen plus faible ou épaissement de la valvule cardiaque) ont été observés dans tous les groupes de doses de jeunes rats. L'incidence de l'épaississement de la valvule cardiaque était de 2/12, 5/12 et 0/12, respectivement, chez les jeunes rats de ces groupes traités à partir des jours 7, 14 et 21 avec le lansoprazole à 500 mg/kg/jour pendant 4 semaines. L'épaississement de la valvule cardiaque chez les animaux des groupes traités par le lansoprazole à 500 mg/kg/jour pendant huit semaines à partir des jours postnataux 7, 14 et 21 était respectivement de 2/12, 7/12 et 1/12.

En raison de l'incidence élevée de la mortalité (9 mâles sur 24 ont été trouvés morts et 15 mâles sur 24 ont été euthanasiés entre les jours postnataux 18 et 21) dans le groupe recevant la dose de 500 mg/kg/jour à partir du jour postnatal 14, les groupes recevant la dose de 500 mg/kg/jour ont été cessés et remplacés par des groupes recevant la dose de 250 mg/kg/jour.

L'incidence de l'épaississement de la valvule cardiaque chez les jeunes rats ayant reçu 250 mg/kg/jour (environ quatre fois l'exposition prévue au lansoprazole en fonction de l'ASC chez les enfants âgés de 1 à 11 ans) à partir du jour postnatal 14 était de deux (2/12) et d'un (1/12) dans les groupes de doses de quatre semaines et de huit semaines, respectivement. Des incidences d'épaississement de la valvule cardiaque ont été observées dans presque tous les groupes de dose. Les jeunes rats de moins de 21 jours (âge équivalent à environ deux ans chez l'humain) étaient plus sensibles à l'épaississement de la valvule cardiaque.

La pertinence de ces résultats pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'est pas connue. Les résultats de cette étude ne s'appliquent pas aux patients de 12 ans ou plus.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Hp-PAC^{MD} (lansoprazole en capsules à libération prolongée [norme du fabricant] à 30 mg, clarithromycine en comprimés USP, enrobés à 500 mg, amoxicilline en capsules à 500 mg, numéro de contrôle de la présentation 235886, monographie de produit, Takeda Pharmaceuticals America, Inc. 21 mai 2020

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrAA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Amoxicilline en capsules

Clarithromycine en comprimés

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN** et lors de chaque renouvellement de prescription. 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'**AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN**.

Mises en garde et précautions importantes

- Ne prenez pas les comprimés de clarithromycine si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, sauf sur avis contraire de votre médecin. Cela pourrait nuire au fœtus ou au nourrisson.
- Certaines personnes prenant des antibiotiques à base de pénicilline, comme les capsules d'amoxicilline, ont eu des réactions allergiques graves, parfois mortelles. Si vous avez eu une réaction allergique à la pénicilline, aux céphalosporines et à d'autres antibiotiques similaires, parlez-en à votre professionnel de la santé avant de commencer le traitement avec les capsules d'amoxicilline.

Pour quoi AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN est-il utilisé?

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN est utilisé pour traiter l'infection causée par une bactérie appelée *H. pylori* et réduire le risque de réapparition d'un ulcère dans l'intestin grêle.

Comment AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN agit-il?

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN contient 3 médicaments différents; lansoprazole en capsules à libération prolongée, de la clarithromycine en comprimés et de l'amoxicilline en capsules. Le lansoprazole en capsules à libération prolongée aide à réduire l'acidité gastrique. Ce qui aide les 2 antibiotiques, les comprimés de clarithromycine et les capsule d'amoxicilline, à tuer les bactéries. La diminution des bactéries aide à la cicatrisation de l'ulcère.

Quels sont les ingrédients dans AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN?

Ingrédients médicinaux : lansoprazole, clarithromycine et amoxicilline trihydratée.

Ingrédients non médicinaux :

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : bleu FD&C n° 1, citrate d'éthyle, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, poloxamère (micro), polyéthylèneglycol, propylèneglycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, siméthicone et talc.

La clarithromycine en comprimés à 500 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, crospovidone, dioxyde de titane, hydroxyéthylcellulose, jaune D&C n° 10, polyéthylèneglycol, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

L'amoxicilline en capsules à 500 mg renferme les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, bleu FD&C n° 1, bleu FD&C n° 2, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, gélatine, gomme laque, jaune D&C n° 10, jaune FD&C n° 6, oxyde de fer noir, propylèneglycol, rouge D&C n° 28, rouge FD&C n° 40, silice colloïdale et talc.

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Chaque plaquette alvéolée d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN pour administration quotidienne renferme :

- Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 2 capsules de 30 mg
- Clarithromycine en comprimés : 2 comprimés de 500 mg
- Amoxicilline en capsules : 4 capsules de 500 mg

Chaque boîte contient 7 plaquettes alvéolées pour administration quotidienne.

Ne prenez pas AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN si :

Ne prenez pas AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN si vous êtes allergique :

- au lansoprazole, à la clarithromycine ou à l'amoxicilline.
- à d'autres bêta-lactamines (p. ex. pénicilline ou céphalosporine), macrolide (érythromycine) ou autres antibiotiques similaires.
- à l'un des ingrédients non médicinaux du lansoprazole en capsules à libération prolongée, de la clarithromycine en comprimés ou de l'amoxicilline en capsules (voir la section [Quels sont les ingrédients dans AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN?](#)).

Ne prenez pas le lansoprazole en capsules à libération prolongée si :

- vous prenez de la rilpivirine, utilisée pour traiter le VIH

Ne prenez pas de clarithromycine en comprimés si :

- vous avez déjà présenté des problèmes de foie après avoir pris de la clarithromycine;
- vous avez des problèmes de reins;
- vous avez un trouble du foie;
- vous avez des antécédents de troubles cardiaques ou d'irrégularité du rythme cardiaque (arythmie, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointes);
- vous présentez de faibles taux de potassium dans le sang (hypokaliémie);
- vous présentez de faibles taux de magnésium dans le sang (hypomagnésémie);
- vous présentez ou êtes susceptible de présenter une infection virale appelée mononucléose (aussi appelée « mono »);
- vous prenez un médicament qui figure dans la section **Interactions médicamenteuses graves ci-dessous**.

Ne prenez pas d'amoxicilline en capsules si :

- avez ou pourriez avoir une infection virale appelée mononucléose (également appelée "mono").

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN, 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 :

- avez des antécédents de diarrhée légère ou de colite influencée par l'utilisation d'antibiotiques.
- avez des troubles rénaux.
- avez un cancer de l'estomac.
- avez des problèmes de foie.
- prenez les médicaments suivants :
 - atorvastatine, pravastatine, utilisées pour réduire l'hypercholestérolémie
 - midazolam, utilisé pour soulager l'anxiété avant une intervention chirurgicale ou certaines procédures
 - la digoxine, utilisée pour traiter les problèmes cardiaques
 - d'autres médicaments (voir [Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN](#))
- êtes enceinte, tombez enceinte ou essayez de devenir enceinte, la prise de clarithromycine pendant la grossesse peut augmenter le risque de fausse couche.
- allaitez ou envisagez d'allaiter. Discutez avec votre professionnel de la santé de la façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN.
- vous prenez des anticoagulants, on vous a dit que vous présentez un risque élevé de saignement ou vous prenez de la clarithromycine en même temps que les anticoagulants

oraux dabigatran, rivaroxaban ou apixaban. Informez votre professionnel de la santé si vous présentez des signes de saignements abondants ou d'ecchymoses inhabituelles, notamment :

- un saignement prolongé à la suite d'une coupure;
 - des saignements de nez ou des gencives;
 - un flot sanguin menstruel abondant;
 - des urines rouges ou brunes;
 - des selles rouges ou noires.
- vous avez des troubles sanguins tels que : leucopénie (faible taux de globules blancs), neutropénie (faible taux de globules blancs neutrophiles);
 - vous devez subir un test sanguin particulier (Chromogranine A).

Autres mises en garde à connaître :

Le lansoprazole en capsules à libération prolongée peut aider à soulager vos symptômes liés à l'acidité gastrique. Cependant, vous pourriez continuer d'éprouver des troubles d'estomac importants. Parlez à votre professionnel de la santé si vos problèmes persistent.

Prenez le lansoprazole en capsules à libération prolongée exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit. Vous utiliserez ce médicament à la dose la plus faible et pendant la durée la plus courte en fonction de votre maladie. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des inquiétudes au sujet de votre traitement.

Selon votre cas, votre professionnel de la santé pourrait vous dire d'utiliser le lansoprazole en capsules à libération prolongée pendant une période plus longue.

L'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez de ce risque avec votre professionnel de la santé.

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

Les agents antibactériens, comme la clarithromycine en comprimés et l'amoxicilline en capsules, ne traitent que les infections bactériennes. Ils ne servent pas au traitement des infections virales comme le rhume. Vous devez utiliser la clarithromycine en comprimés et l'amoxicilline en capsules exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a prescrit, même si vous vous sentez mieux rapidement après le début du traitement. Une mauvaise utilisation (ou une utilisation excessive) de la clarithromycine en comprimés ou de l'amoxicilline en capsules pourrait entraîner l'apparition de bactéries qui ne seront pas détruites par ces médicaments (résistance). Une telle résistance signifie que la clarithromycine en comprimés ou l'amoxicilline en capsules peuvent être inefficaces si vous en prenez dans l'avenir. Ne partagez pas vos médicaments.

Pendant que vous prenez des comprimés de clarithromycine, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé si vous commencez à avoir :

- des symptômes ou une aggravation des symptômes de maladie musculaire, une myasthénie grave, tels que :
 - une faiblesse musculaire qui s'aggrave pendant l'activité;
 - une faiblesse musculaire qui s'améliore au repos;
 - de la difficulté à mâcher et à avaler ou de la difficulté à respirer;
 - une paupière tombante, une vision brouillée ou double.
- des symptômes d'inflammation du foie tels que :
 - douleurs abdominales, nausées, vomissement;
 - jaunissement de la peau et des yeux;
 - urines foncées.

AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN peut entraîner des résultats anormaux des tests sanguins. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses de sang et en interprétera les résultats.

Conduite et utilisation de machines : Les comprimés de clarithromycine peuvent causer des étourdissements, des vertiges, de la confusion ou une désorientation. Accordez-vous du temps après avoir pris AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN pour voir comment vous vous sentez avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN :

Interactions médicamenteuses graves

- Ne prenez pas AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN si vous prenez les médicaments suivants :
 - l'astémizole* ou la terféndine, utilisés pour traiter les allergies;
 - la dompéridone ou le cisapride*, utilisés pour traiter les problèmes digestifs;
 - la colchicine, utilisée pour traiter la goutte;
 - l'ergotamine ou la dihydroergotamine (alcaloïdes de l'ergot), utilisées pour traiter les migraines;
 - la lovastatine, la simvastatine ou le lomitapide, utilisés pour abaisser le taux de cholestérol;
 - le midazolam* par voie orale, utilisé pour atténuer l'anxiété avant une intervention

chirurgicale ou certains actes chirurgicaux;

- le pimozide, utilisé pour traiter la psychose;
- le saquinavir*, le ritonavir ou la rilpivirine, utilisés dans le traitement du VIH;
- le ticagrélor, utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.

* Non commercialisés au Canada.

En cas d'utilisation concomitante, ces médicaments peuvent interagir avec AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN. Cette interaction peut entraîner des battements cardiaques irréguliers, voire le décès.

- En cas d'utilisation concomitante, AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN peut augmenter les concentrations de plusieurs médicaments. Il s'agit de médicaments qui sont dégradés par des protéines spécifiques du foie (appelées CYP3A) ou qui utilisent une protéine appelée glycoprotéine P. Cela pourrait entraîner d'importants effets secondaires.

Les produits qui suivent pourraient également être associés à des interactions médicamenteuses avec AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN :

- Médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes et fongiques (comme les esters de l'ampicilline, les tétracyclines, la rifabutine, la rifampicine, la rifapentine*, le fluconazole, l'itraconazole et le kétoconazole)
- Médicaments utilisés pour traiter le cancer (comme le méthotrexate et la vinblastine)
- Médicaments utilisés pour prévenir les caillots sanguins (comme l'acénocoumarol, l'apixaban, le cilostazol, le dabigatran, le rivaroxaban et la warfarine)
- Médicaments utilisés pour traiter le diabète (comme l'insuline, le natéglinide, la pioglitazone, le répaglinide et la rosiglitazone)
- Médicaments utilisés pour traiter, prévenir ou maîtriser les crises convulsives (comme la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et l'acide valproïque)
- Médicaments utilisés pour traiter la psychose (comme l'aripiprazole, la quétiapine et la rispéridone)
- Produits à base de plantes médicinales comme le millepertuis (*Hypericum perforatum*)
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension (comme l'amlodipine, le diltiazem et le vérapamil)
- Médicaments utilisés pour traiter les taux de cholestérol élevés (comme l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine)
- Médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida (comme l'atazanavir, l'éfavirenz, l'étravirine, l'indinavir, le nelfinavir, la névirapine, le ritonavir, le saquinavir et la zidovudine)
- Médicaments utilisés pour bloquer les hormones (comme la bromocriptine)
- Médicaments utilisés pour prévenir le rejet d'organe après une greffe (comme la cyclosporine et le tacrolimus)
- Médicaments utilisés pour traiter les troubles sanguins (comme les sels ferreux)
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes digestifs (comme le lansoprazole, l'oméprazole et le sucralfate)

- Médicaments utilisés pour traiter la dysérection (comme le sildénafil, le tadalafil et le vardénafil)
- Médicaments utilisés pour traiter la goutte (comme le probénécide)
- Médicaments utilisés pour traiter les problèmes cardiaques et les accidents vasculaires cérébraux (comme le clopidogrel, la digoxine, le disopyramide et la quinidine)
- Médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires (comme la théophylline)
- Médicaments utilisés pour traiter la vessie hyperactive (comme la toltérodine)
- Médicaments utilisés pour traiter la douleur (comme l'alfentanil)
- Médicaments utilisés pour la contraception
- Sédatifs (comme l'alprazolam, l'hexobarbital et le triazolam)
- Anti-inflammatoires stéroïdiens (comme la méthylprednisolone)

* Non commercialisée au Canada.

Comment prendre AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN :

- AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN renferme les médicaments suivants : lansoprazole en capsules à libération prolongée, clarithromycine en comprimés et amoxicilline en capsules.
- AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN doit être pris avant le déjeuner et un autre repas.
- Vous ne devez pas mâcher, casser, couper ou écraser les capsules à libération retardée de lansoprazole. Avaler les capsules entières avec suffisamment d'eau.

Dose habituelle :

La dose recommandée d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN est la suivante :

- Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 30 mg toutes les 12 heures
- Clarithromycine en comprimés : 500 mg toutes les 12 heures
- Amoxicilline en capsules : 1 000 mg (2 x 500 mg) toutes les 12 heures

La durée du traitement peut être de 7, de 10 ou de 14 jours, selon les instructions de votre professionnel de la santé.

Surdosage :

Les symptômes de surdosage avec clarithromycine en comprimés sont :

- les douleurs abdominales,
- les vomissements,
- les nausées,
- la diarrhée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN, 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 avez oublié de prendre une dose, prenez-la dès que vous constatez l'oubli, à moins qu'il soit presque l'heure de prendre votre prochaine dose. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante selon les directives. Ne prenez pas de doubles doses ni de doses supplémentaires.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants peuvent se produire lorsque les trois composants d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN sont pris en même temps : altération du goût, diarrhée et maux de tête.

Avisez immédiatement votre professionnel de la santé 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

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Les effets secondaires suivants peuvent se produire : douleur musculaire, éructations (rots), constipation, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, gaz, maux de tête, indigestion, insomnie, nausées, éruptions cutanées, vomissements et faiblesse.

Informez votre professionnel de la santé si les symptômes suivants apparaissent : infection de la vessie (douleur, sensation de brûlure à la miction) et infections des voies respiratoires supérieures (p. ex. bronchite, sinusite, écoulement nasal ou maux de gorge).

Clarithromycine en comprimés

Les effets secondaires suivants peuvent se produire : douleurs abdominales, altération du goût, diarrhée, troubles de l'oreille, flatulences, indigestion, maux de tête, nausées, éruptions cutanées et vomissements.

Amoxicilline en capsules

Les effets secondaires suivants peuvent se produire : diarrhée, nausées, éruptions cutanées et vomissements.

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	
COURANT			
Réactions allergiques (démangeaisons, rash, éruption cutanée ou autre effet touchant la peau ou les yeux, sensation de « tête légère »/étourdissements, fièvre, enflure, mal de gorge)			√
PEU COURANT			
Problèmes gastro-intestinaux : nausées, vomissements, diarrhée, selles avec du sang, selles avec mucus, crampes abdominales sévères			√
Réactions allergiques graves/anaphylaxie : gonflement du nez, des yeux, de la gorge, respiration difficile, réactions cutanées graves, telles que formation d'ampoules, desquamation, rougeur			√
Problèmes rénaux : excrétion de cristaux dans l'urine, urine trouble, douleur en urinant			√
Problèmes de foie : jaunissement de la peau et des			√

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	
yeux (jaunisse), douleur abdominale, nausées, vomissements, fatigue inhabituelle			
Problèmes oraux : langue noire villosité et stomatite (inflammation de la bouche), dyschromie dentaire chez les enfants (coloration brune, jaune ou grise des dents)		✓	
Problèmes du système nerveux central : (étourdissements, anxiété, insomnie, confusion, modifications du comportement)		✓	
Troubles sanguins (leucopénie (faible taux de globules blancs), neutropénie (faible taux de neutrophiles)) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs, symptômes pseudo-grippaux		✓	
Irrégularité du rythme cardiaque			✓
Colite à Clostridium difficile (Inflammation des intestins) : grave diarrhée (sanglante ou aqueuse) avec ou sans fièvre, douleur abdominale ou sensibilité au toucher.			✓
RARE			
Effets indésirables cutanés graves (SCAR) (réactions cutanées sévères pouvant également affecter d'autres organes) :			✓

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	
<ul style="list-style-type: none"> • peau qui pèle, desquamation ou ampoules cutanées (avec ou sans pus) pouvant également affecter les yeux, la bouche, le nez ou les organes génitaux, démangeaisons, éruption cutanée sévère, boule sous la peau, douleurs cutanées, changements de couleur de la peau (rougeur, jaunissement, violacée) • gonflement et rougeur des yeux ou du visage • sensation pseudo-grippal, fièvre, frissons, courbatures, ganglions enflés, toux • essoufflement, douleur thoracique ou inconfort 			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Syndrome cardiovasculaire de Kounis : douleur à la poitrine pouvant être le signe d'une réaction allergique potentiellement grave			√
Syndrome d'entérocologie induite par les médicaments : vomissements répétés (qui surviennent de 1 à 4 heures après la prise de produits contenant de l'amoxicilline), douleurs d'estomac, somnolence anormale, diarrhée et hypotension artérielle. Ces symptômes peuvent être le signe d'une			√

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	
réaction allergique grave			
Hypomagnésémie (faibles taux de magnésium dans le sang) : tremblements, palpitations cardiaques, fatigue ou faiblesse, spasmes ou douleur musculaires, picotements ou engourdissement dans les mains et les pieds, crises convulsives ou délire			√
Maladie à IgA linéaire : éruption cutanée avec des vésicules disposées en cercle avec une croûte centrale ou comme un collier de perles	√		
Méningite aseptique (inflammation de la paroi protectrice du cerveau) : confusion, fièvre, nausées, fatigue, maux de tête soudains ou raideur du cou, sensibilité à la lumière, vomissements			√

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 vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Entreposage :

À conserver entre 15 °C et 25 °C dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'AA-LANSOPRAZOLE-AMOXICILLIN-CLARITHROMYCIN :

- 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 (<https://www.aapharma.ca/fr/our-product/product-listing/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-998-9097.

Le présent dépliant a été rédigé par AA Pharma Inc., 1165 Creditstone Road, unité n° 1, Vaughan (Ontario), L4K 4N7.

Toutes les marques déposées qui figurent dans ce document sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.

Dernière révision : 18 octobre 2024