

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

**PrPRO-LANSOPRAZOLE**

Lansoprazole en capsules à libération prolongée

Capsules à (libération prolongée), 15 mg et 30 mg, orale  
USP

Inhibiteurs de la pompe à protons

Pro Doc Ltée  
2925 Boulevard Industriel  
H7L 3W9, Laval  
Québec, Canada

Date d'approbation initiale :  
25 mai 2011

Date de révision :  
11 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 295365

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Endocrine et métabolisme</a>	2022-11
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Gastro-intestinal</a>	2022-11
<a href="#">7 Mises en garde et précautions, Immunitaire</a>	2024-01

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>5</b>
1.1 Enfants .....	5
1.2 Personnes âgées .....	6
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>6</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>6</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>7</b>
4.1 Considérations posologiques .....	7
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	7
4.4 Administration .....	10
4.5 Dose oubliée .....	10
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>10</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>11</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>11</b>
7.1 Populations particulières .....	17
7.1.1 Femmes enceintes .....	17
7.1.2 Allaitement.....	18
7.1.3 Enfants .....	18
7.1.4 Personnes âgées .....	19
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>19</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	19

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques .....	19
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – enfants.....	28
8.3	Effets indésirables moins courants des essais cliniques.....	29
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	31
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	31
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>33</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	33
9.4	Interactions médicament-médicament .....	33
9.5	Interactions médicament-aliment .....	38
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	38
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	38
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>38</b>
10.1	Mode d'action.....	38
10.2	Pharmacodynamie .....	39
10.3	Pharmacocinétique .....	43
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>47</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>47</b>
<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>48</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>48</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>48</b>
14.1	Études cliniques selon l'indication.....	48
14.1.1	Ulcère duodéal.....	49
14.1.2	Éradication de H. pylori en vue de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal .....	51
14.1.3	Ulcère gastrique .....	59
14.1.4	Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS .....	61
14.1.5	Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS.....	64
14.1.6	Reflux gastro-œsophagien (RGO) symptomatique.....	66
14.1.7	Œsophagite par reflux gastro-œsophagien .....	71
14.1.8	États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison .....	78

14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	80
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>83</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>83</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>96</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>97</b>

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

### 1 INDICATIONS

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

- Ulcère duodéal;
- Ulcère gastrique;
- Oesophagite par reflux gastro-oesophagien, incluant le syndrome (oesophage) de Barrett, et cas réfractaires à une cure appropriée aux antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine;
- Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS); traitement de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients qui continuent à prendre ces médicaments (les études comparatives n'ont pas duré plus de huit semaines);
- Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS chez les patients qui ont des antécédents d'ulcères gastriques et qui doivent continuer à prendre un AINS (l'étude comparative n'a pas duré plus de 12 semaines);
- Reflux gastro-oesophagien symptomatique (RGOs); brûlures d'estomac et autres symptômes associés au RGO;
- États pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison ([4.2 Dose recommandée et modification posologique](#));
- Éradication de *H. pylori*.

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

#### 1.1 Enfants

**Enfants de 1 à 17 ans :** D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de PRO-LANSOPRAZOLE dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [7.1.3 Enfants](#)).

PRO-LANSOPRAZOLE est indiqué dans le traitement du RGO érosif et non érosif chez les enfants de 1 à 17 ans. La période de traitement de l'essai clinique n'a pas dépassé 12 semaines.

## 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. La dose de PRO-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#))

## 2 CONTRE-INDICATIONS

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

## 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

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

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient.
- L'abandon d'un traitement prolongé par un IPP peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'acidité et peut résulter en une hyperchlorhydrie de rebond.

#### Ulcère duodenal

- Trithérapie (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) /clarithromycine/amoxicilline) : dans le traitement visant l'éradication de *H. pylori* afin de réduire le risque de récurrence de l'ulcère duodéal, on ne doit pas administrer d'amoxicilline ni de clarithromycine aux insuffisants rénaux, étant donné que la posologie appropriée n'a pas encore été établie chez cette population de patients.

#### Ulcère gastrique

- PRO-LANSOPRAZOLE (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) ) ne sont pas indiqués dans le traitement d'entretien chez les patients qui présentent un ulcère gastrique.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Ulcère duodéal

- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant deux à quatre semaines (voir [1 INDICATIONS](#)).
- Un faible pourcentage de patients non infectés par *H. pylori* présenteront une récurrence et devront suivre un traitement d'entretien à l'aide d'un inhibiteur de la sécrétion acide. On peut administrer PRO-LANSOPRAZOLE à 15 mg une fois par jour, avant le petit déjeuner, pendant une période maximale de un an dans le traitement d'entretien de l'ulcère duodéal récurrent.

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

- Trithérapie : chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de PRO-LANSOPRAZOLE, à 500 mg de clarithromycine et à 1 00 mg d'amoxicilline, les trois médicaments étant administrés deux fois par jour pendant 7, 10 ou 14 jours (voir [1 INDICATIONS](#)). Les doses quotidiennes doivent être prises avant les repas.

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

## **CLARITHROMYCINE ET DE L'AMOXICILLINE.)**

- Chez les patients présentant des antécédents récents d'ulcère duodéal et qui sont infectés par *H. pylori*, le traitement d'éradication peut réduire le taux de récurrence de l'ulcère duodéal. On ignore encore quel est le meilleur moment auquel administrer un traitement d'éradication à ces patients.
- En cas d'échec du traitement d'association renfermant la clarithromycine, il convient de procéder à des épreuves de sensibilité. Si ces épreuves révèlent une résistance à la clarithromycine ou s'il n'est pas possible d'effectuer de telles épreuves, il est recommandé de prescrire une autre association médicamenteuse.
- Aucune résistance à l'amoxicilline n'a été observée dans les essais cliniques portant sur l'administration de PRO-LANSOPRAZOLE capsules et d'amoxicilline.

## **Ulcère gastrique**

- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant quatre à huit semaines.
- Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie chez l'insuffisant rénal.
- Chez le patient âgé et le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial de PRO-LANSOPRAZOLE.
- Il importe toutefois d'observer les recommandations posologiques qui figurent dans les renseignements thérapeutiques du produit si le patient est âgé ou atteint d'insuffisance hépatique.

## **Ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS**

- On ne sait pas encore si l'éradication de *H. pylori* chez les patients qui présentent un ulcère secondaire à la prise d'AINS pourrait être bénéfique.
- Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS : chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 ou à 30 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de huit semaines. On a noté une tendance à de meilleurs taux de cicatrisation (4 et 12 %, dans le cadre de deux études) avec la dose de 30 mg, comparativement à la dose de 15 mg (voir [14.1.4 Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS](#)).
- Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS : Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 15 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner pendant un maximum de 12 semaines (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

## **OEsophagite par reflux gastro-oesophagien ou oesophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (oesophage) de Barrett**

- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une

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

### **Traitement d'entretien de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien cicatrisée**

- Dans le traitement à long terme des patients chez qui l'oesophagite par reflux gastrooesophagien est cicatrisée, le PRO-LANSOPRAZOLE à 15 mg, administré une fois par jour avant le petit déjeuner, s'est révélé efficace dans le cadre d'essais cliniques comparatifs de 12 mois (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Chez l'adulte, la posologie orale recommandée dans le traitement d'entretien de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien cicatrisée s'établit à 15 mg de PRO-LANSOPRAZOLE une fois par jour, à prendre avant le petit déjeuner (voir [1 INDICATIONS](#)).

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

- Chez les patients souffrant d'états pathologiques d'hypersécrétion, la posologie de PRO-LANSOPRAZOLE varie selon le cas. Il faut ajuster la posologie en fonction des besoins particuliers de chaque patient et poursuivre le traitement aussi longtemps que c'est indiqué d'un point de vue clinique.
- Chez l'adulte, la dose de départ orale recommandée est de 60 mg une fois par jour. Des doses allant jusqu'à 180 mg par jour ont été administrées. Lorsqu'il y a lieu d'administrer plus de 120 mg par jour, il faut fractionner les doses.
- Certains patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison ont reçu un traitement continu au PRO-LANSOPRAZOLE pendant plus de 12 ans (voir [14.1.8 États pathologiques d'hypersécrétion, comme le syndrome de Zollinger-Ellison](#)).

### **Reflux gastro-oesophagien (RGO)**

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

### **Reflux gastro-oesophagien (RGO) chez l'enfant (oesophagite érosive et non érosive)**

- Dans les études cliniques, le PRO-LANSOPRAZOLE n'a pas été administré à des enfants de 1 à 11 ans pendant plus de 12 semaines. On ignore si le PRO-LANSOPRAZOLE est sûr et efficace lorsqu'il est utilisé au-delà de la durée recommandée. Il ne faut pas dépasser la posologie ni la durée d'utilisation recommandées ci-dessous chez les enfants.
- Enfants de 1 à 11 ans : la posologie orale recommandée est de 15 mg (chez l'enfant pesant ≤ 30 kg) et de 30 mg (chez l'enfant pesant > 30 kg) une fois par jour pendant un maximum de 12 semaines.

- Enfants de 12 à 17 ans : la posologie approuvée chez l'adulte peut être utilisée.

#### **Patients atteints d'insuffisance hépatique**

- La dose de PRO-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

#### **Patients atteints d'insuffisance rénale**

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

#### **Gériatrie**

- La dose de PRO-LANSOPRAZOLE ne doit pas excéder 30 mg par jour (voir [7.1.4. Personnes âgées](#)).

### **4.4 Administration**

PRO-LANSOPRAZOLE doivent être pris chaque jour avant le petit déjeuner. Dans les cas où le médicament est prescrit deux fois par jour, il doit être pris avant le petit déjeuner et avant un autre repas dans la journée. PRO-LANSOPRAZOLE CAPSULES NE DOIVENT PAS ÊTRE CROQUÉS, ÉCRASÉS, BRISÉS NI COUPÉS.

Chez les adultes et les enfants qui ont de la difficulté à avaler des capsules, il existe les options d'administration alternatives suivantes :

#### **PRO-LANSOPRAZOLE (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) – Orale :**

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

### **4.5 Dose oubliée**

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

## **5 SURDOSAGE**

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

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

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg	Bleu FD&C no 1, citrate tri-éthylique, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, poloxamère, polyéthylèneglycol, rouge D&C no 28, rouge FD&C no 40, siméthicone, talc et vert FD&C no 3 (capsules de 15 mg seulement)

### PRO-LANSOPRAZOLE (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15 mg :

Capsules de gélatine dure composées d'une corps opaque vert et d'une coiffe opaque rose. Portent l'inscription « APO L15 » imprimée à l'encre blanche. Les capsules sont remplies de granules blancs ou blanc cassé et de quelques granules bruns. Offert en flacons de 100 capsules.

### PRO-LANSOPRAZOLE (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg :

Capsules de gélatine dure composées d'une corps opaque noir et d'une coiffe opaque rose. Portent l'inscription « APO L30 » imprimée à l'encre blanche. Les capsules sont remplies de granules blancs ou blanc cassé et de quelques granules bruns. Offert en flacons de 100 ou 500 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'encadré [« MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.](#)

### Généralités

*Cancer de l'estomac* : l'obtention d'une réponse symptomatique à la suite de l'administration de PRO-LANSOPRAZOLE n'écarte pas la possibilité d'un cancer de l'estomac.

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

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

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

*Diarrhée associée à Clostridium difficile* : une réduction de l'acidité gastrique, par quelque moyen que ce soit, dont l'emploi (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 gastrointestinales, notamment d'infections à salmonelle, à campylobacter et à *Clostridium difficile*.

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

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

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

*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.

## **Cancérogenèse et mutagenèse**

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

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

## **Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux**

Des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP 2C19 (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

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

*Atazanavir et nelfinavir* : l'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et d'atazanavir ou de nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la réduction de l'exposition à l'atazanavir ou au nelfinavir (voir la monographie des produits suivants : REYATAZ<sup>MD</sup> et VIRACEPT<sup>MD</sup>).

Si l'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de PRO-

LANSOPRAZOLE ou de ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ<sup>MD</sup>).

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

### **Endocrinien/métabolisme**

*Hypomagnésémie* : de rares cas d'hypomagnésémie symptomatique et asymptomatique ont été signalés chez des patients traités par un IPP depuis au moins trois mois, et dans la plupart des cas depuis un an. Les effets indésirables graves de l'hypomagnésémie comprennent la tétanie, les arythmies et les convulsions. L'hypomagnésémie peut provoquer une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie (et une hypocalcémie et/ou hypokaliémie) comprenait la prise de suppléments de magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients qui sont censés suivre un traitement sur une longue période ou qui prennent des IPP avec d'autres médicaments, comme la digoxine ou des médicaments qui peuvent causer de l'hypomagnésémie (par exemple, les diurétiques), le professionnel de la santé peut envisager de surveiller le taux de magnésium avant le début du traitement par l'IPP puis périodiquement par la suite (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

*Carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>)* : l'emploi prolongé d'IPP peut entraver l'absorption de la vitamine B<sub>12</sub> liée aux protéines et contribuer à l'apparition d'une carence en cyanocobalamine (vitamine B<sub>12</sub>).

### **Gastro-intestinal**

En cas de suspicion d'ulcère gastrique, la possibilité d'une tumeur maligne doit être exclue avant l'instauration du traitement par PRO-LANSOPRAZOLE retardée, car le traitement par ces médicaments peut soulager les symptômes et retarder le diagnostic.

L'utilisation à long terme de capsules de PRO-LANSOPRAZOLE est associée à un risque accru de polypes de la glande biliaire, surtout au-delà d'un an (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). La plupart des polypes des glandes biliaires sont asymptomatiques. Utilisez la dose la plus faible et la durée la plus courte du traitement par IPP qui conviennent à l'affection à traiter.

### **Génito-urinaire**

Dans l'étude toxicologique de 24 mois chez le rat, après 18 mois de traitement, l'hyperplasie des cellules de Leydig a augmenté au-dessus du niveau de contrôle concomitant et historique aux doses de 15 mg/kg/jour ou plus.

Un adénome des cellules interstitielles du testicule est également apparu chez 1 des 30 rats traités avec 50 mg/kg/jour (13 fois la dose recommandée pour l'homme en fonction de la surface corporelle) dans une étude de toxicité d'un an.

Ces changements sont associés à des altérations endocriniennes qui n'ont pas été, à ce jour, observées chez l'homme. Pour plus de détails, voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#).

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

*Utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique* : Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour au patient atteint d'une insuffisance modérée, à moins que des indications cliniques ne rendent cette mesure obligatoire. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

### **Immunitaire**

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

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

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

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

*Effets Indésirables Cutanés Graves (EICG)* : De telles réactions, y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème polymorphe ont été signalés en association avec l'emploi d'IPP. Il faut arrêter la prise de PRO-LANSOPRAZOLE dès les premiers signes ou symptômes d'EICG ou d'autres signes d'hypersensibilité et envisager

une évaluation plus approfondie. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et des symptômes et conseillés de surveiller de près les réactions cutanées (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

*Lupus érythémateux cutané subaigu* : des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés lors de l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si elles touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par PRO-LANSOPRAZOLE. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Pendant un traitement par des médicaments antisécrétoires, la Chromogranine A (CgA) augmente en raison de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation des taux de CgA peut interférer avec les examens de dépistage des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par PRO-LANSOPRAZOLE doit être arrêté 14 jours avant les mesures de CgA (voir [9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire](#)).

### **Musculo-squelettique**

*Fractures osseuses* : plusieurs études d'observation dont les résultats ont été publiés donnent à penser que le traitement par un IPP pourrait être associé à un risque accru de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale liée à l'ostéoporose. Le risque de fracture était augmenté chez les patients qui recevaient des doses élevées d'IPP, c'est-à-dire des doses quotidiennes multiples, pendant de longues périodes (un an ou plus). Le traitement par un IPP doit être administré le moins longtemps possible et à la plus faible dose permettant de traiter adéquatement l'affection dont est atteint le patient. Les patients à risque de fractures associées à l'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux lignes directrices de traitement (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### **Ophthalmologique**

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

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

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

## Rénal

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de PRO-LANSOPRAZOLE chez l'insuffisant rénal. Voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#).

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

## Sensibilité/résistance

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

## Cutané

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

## Emploi chez la femme

Plus de 4 000 femmes ont fait l'objet d'un traitement par Lansoprazole en capsules à libération prolongée). Les taux de cicatrisation des ulcères, de même que l'incidence des effets indésirables, étaient comparables chez les deux sexes.

### 7.1 Populations particulières

#### 7.1.1 Femmes enceintes

Les résultats d'études de reproduction menées sur des rates gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) et sur des lapines gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la

surface corporelle), n'ont révélé aucune altération de la fertilité, aucune malformation fœtale ni aucun effet toxique sur le développement des fœtus et des nouveau-nés nourris du lait de leur mère en lien avec l'utilisation du PRO-LANSOPRAZOLE. Le PRO-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](#).

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

Si le PRO-LANSOPRAZOLE est pris en association avec de la clarithromycine, consulter la monographie complète de la clarithromycine avant d'administrer à des femmes enceintes (voir l'encadré [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)).

### **7.1.2 Allaitement**

Le PRO-LANSOPRAZOLE ou ses métabolites sont excrétés dans le lait chez le rat. On ignore encore si, chez l'humain, Lansoprazole en capsules à libération prolongée) est excrété dans le lait maternel. Comme beaucoup de médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, il faut faire preuve de prudence. On ne doit pas donner de PRO-LANSOPRAZOLE à la mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel. Dans ce cas, l'allaitement doit être interrompu pendant la prise de PRO-LANSOPRAZOLE.

### **7.1.3 Enfants**

On a établi l'innocuité et l'efficacité du PRO-LANSOPRAZOLE chez les enfants de 1 à 17 ans dans un traitement à court terme (maximum de 12 semaines) du RGO symptomatique et de l'œsophagite érosive. Les données tirées d'études rigoureuses et bien contrôlées sur l'emploi du PRO-LANSOPRAZOLE chez l'adulte et celles tirées d'autres essais cliniques ainsi que d'études de pharmacocinétique, de pharmacodynamique et d'innocuité menées chez les enfants soutiennent l'emploi du PRO-LANSOPRAZOLE dans cette population. Le tableau des effets indésirables chez les enfants ressemble à celui chez les adultes. Dans les essais cliniques réalisés aux États-Unis, on n'a observé aucun effet indésirable chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes. On n'a pas établi l'innocuité et l'efficacité du traitement chez les enfants de moins d'un an.

D'après les études de toxicité sur le développement, l'exposition au PRO-LANSOPRAZOLE des jeunes rats à partir du 7, du 14 et du 21 jour suivant la naissance (âge équivalant environ à

celui d'un nouveau-né, à 1 an et à 2 ans chez l'humain, respectivement) a entraîné l'épaississement des parois des valvules cardiaques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité juvénile](#)). Cependant, l'épaississement des parois des valvules cardiaques n'a pas été signalé lors des essais cliniques menés chez les enfants ou après la commercialisation.

#### **7.1.4 Personnes âgées**

Les avantages de l'emploi d'IPP doivent être mis en balance avec le risque accru de fracture, étant donné que les patients de cette catégorie d'âge (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 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

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

### **8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, 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.

*Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline* : dans les essais cliniques portant sur le traitement associant le Lansoprazole en capsules à libération prolongée) , la clarithromycine et l'amoxicilline de même que le traitement associant le Lansoprazole en capsules à libération prolongée) et l'amoxicilline, on n'a observé aucun effet indésirable imputable à ces associations médicamenteuses. Les effets indésirables qui ont fait leur

apparition se sont limités aux effets déjà signalés à la suite de l'administration du Lansoprazole en capsules à libération prolongée), de la clarithromycine ou de l'amoxicilline.

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

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

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

Les patients qui recevaient la trithérapie de 7 jours ont signalé moins d'effets indésirables que ceux qui recevaient la trithérapie de 10 et (ou) 14 jours. On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets indésirables signalés entre les trithérapies de 10 et de 14 jours.

*Lansoprazole en capsules à libération prolongée) (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) :* 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 Lansoprazole en capsules à libération prolongée) qui avaient participé à des études comparatives à court terme impliquant un placebo ou un autre médicament actif ([Tableau 2](#) et [Tableau 3](#), respectivement). La fréquence de ces effets est exprimée en pourcentage entre parenthèses.

**Tableau 2. Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'essais comparatifs avec placebo à court terme (base de données de Takeda\* sur l'innocuité)**

Système ou appareil/Effet indésirable <sup>†</sup>	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) <sup>‡</sup> (N = 817) N (%)	Placebo N = 254 N (%)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	63 (7,7)	31 (12,2)
Douleurs abdominales	19 (2,3)	3 (1,2)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	29 (3,5)	6 (2,4)
Nausées	9 (1,1)	5 (2,0)
Vomissements	7 (0,9)	3 (1,2)
Anomalies de la fonction hépatique	2 (0,2)	3 (1,2)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	8 (1,0)	2 (0,8)

\*Takeda Pharmaceuticals America Inc.

<sup>†</sup>Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du PRO-LANSOPRAZOLE ou un placebo.

<sup>‡</sup>Doses de 15, de 30 et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines.

D'après la base de données de Takeda sur l'innocuité (données tirées de toutes les études à court terme de phases II et III), on a observé au moins un effet indésirable pendant le traitement chez 715 patients sur 1 359 (52,6 %) ayant reçu Lansoprazole en capsules à libération prolongée ; de ceux-ci, 276 patients sur 1 359 (20,3 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement. Toujours dans le cadre de toutes les études à court terme de phases II et III, 150 patients sur 254 (59,1 %) ayant reçu un placebo ont signalé l'apparition d'au moins un effet indésirable pendant le traitement; de ceux-ci, 56 patients sur 254 (22,0 %) ont eu au moins un effet indésirable considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

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

**Tableau 3. Incidence des effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'essais comparatifs (avec un autre médicament) à court terme (base de données de Takeda sur l'innocuité)**

Système ou appareil/Effet indésirable*	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) <sup>†</sup> (N = 647) N (%)	Ranitidine (N = 393) N (%)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Douleurs abdominales	8 (1,2)	3 (0,8)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruptions cutanées	7 (1,1)	1 (0,3)

\* Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du PRO-LANSOPRAZOLE ou de la ranitidine.

† Doses de 15, de 30 et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines.

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

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

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

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

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

† Traitement d'une durée de 8 semaines.

**Tableau 5. Effets indésirables le plus fréquemment signalés\* et qui sont survenus pendant le traitement dans le cadre de la principale étude sur la réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS, par groupe de traitement et par dose<sup>†</sup>**

Système ou appareil/ Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 15 mg 1 f.p.j. (N = 136) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 30 mg 1 f.p.j. (N = 132) % (n)	Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. (N = 134) % (n)	Placebo (N = 133) % (n)
<b>Organisme entier</b>				
Douleurs abdominales	7 % (9)	6 % (8)	10 % (14)	7 % (9)
<b>Appareil digestif</b>				
Diarrhée	10 % (14)	13 % (17)	25 % (33) ‡, §, ¶	7 % (9)
Nausées	1 % (2)	5 % (6)	6 % (8)	5 % (6)

Système ou appareil/ Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 15 mg 1 f.p.j. (N = 136) % (n)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 30 mg 1 f.p.j. (N = 132) % (n)	Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. (N = 134) % (n)	Placebo (N = 133) % (n)
<b>Appareil respiratoire</b>				
Pharyngite	7 % (10)	9 % (12) †	9 % (12)	3 % (4)
Sinusite	5 % (7)	6 % (8)	2 % (3)	2 % (3)
<b>Appareil génito-urinaire</b>				
Infection des voies urinaires	4 % (6)	1 % (1)	7 % (9)	2 % (2)

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

† Traitement d'une durée de 12 semaines.

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

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

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

### Études sur le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) rapportés dans les études comparatives avec placebo menées aux États-Unis et considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement et survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement figurent au [Tableau 6](#), par système ou appareil et par groupe de traitement.

**Tableau 6. Effets indésirables possiblement ou probablement liés au traitement et signalés par  $\geq 5\%$  des patients dans les essais comparatifs avec placebo sur le RGO non érosif menés aux États-Unis**

Système ou appareil/ Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) * N = 249 % (n)	Placebo N = 71 % (n)
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	28,5 (71) <sup>†</sup>	16,9 (12)
<b>Organisme entier</b>		
Céphalées	7,6 (19)	7,0 (5)
Douleurs abdominales	6,0 (15)	1,4 (1)

Système ou appareil/ Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) * N = 249 % (n)	Placebo N = 71 % (n)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	5,2 (13)	2,8 (2)

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

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence  $\geq 5\%$  dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris Lansoprazole en capsules à libération prolongée), les céphalées (14,9 %), la pharyngite (9,6 %), les douleurs abdominales (8,8 %), la diarrhée (7,6 %) et la rhinite (6,4 %) et, chez les patients ayant pris le placebo, les céphalées (9,9 %) et la pharyngite (9,9 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre Lansoprazole en capsules à libération prolongée) et le placebo lorsque l'on a évalué les effets indésirables liés au traitement.

Tous les effets indésirables (terminologie COSTART) rapportés par les études comparatives menées aux États-Unis (avec médicament actif) et considérés comme possiblement ou probablement liés au traitement et survenus chez au moins 5 % des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement figurent au [Tableau 7](#), par système ou appareil et par groupe de traitement.

**Tableau 7. Effets indésirables le plus souvent signalés\* et possiblement ou probablement liés au traitement, classés par traitement dans les essais comparatifs menés aux États-Unis (avec médicament actif) sur le RGO non érosif**

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

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

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

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

Les effets indésirables le plus souvent signalés (incidence  $\geq 5$  % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement) et liés au traitement étaient, chez les patients ayant pris Lansoprazole en capsules à libération prolongée), les douleurs abdominales (9 %), la diarrhée (7 %) et les céphalées (6 %) et, chez les patients ayant pris la ranitidine, la diarrhée (9 %), les douleurs abdominales (7 %) et les céphalées (7 %). Il n'y avait pas de différence cliniquement ou statistiquement significative entre Lansoprazole en capsules à libération prolongée) et la ranitidine pour ce qui est du pourcentage de patients ayant signalé des effets indésirables spécifiques liés au traitement.

Les effets indésirables (terminologie COSTART) survenus pendant le traitement chez au moins 2 % des patients dans chacun des groupes de traitement et apparaissant entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie sont énumérés dans le [Tableau 8](#), par système ou appareil et par groupe de traitement.

Entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie, aucun effet indésirable grave n'a été signalé fréquemment (incidence  $\geq 2,0$  %) pendant le traitement ou n'a été considéré comme possiblement ou probablement lié au traitement.

**Tableau 8. Effets indésirables survenus pendant le traitement chez  $\geq 2$  % des patients recevant un placebo ou Lansoprazole en capsules à libération prolongée) entre le début du traitement d'entretien et la première récurrence de la maladie\* dans les études sur le traitement d'entretien**

	Lansoprazole en capsules à libération prolongée	Placebo
Exposition moyenne (jours)	Effet cumulatif N = 386 (267,5)	Effet cumulatif N = 236 (105,4)
Système ou appareil/ Terminologie COSTART	% (n)	% (n)
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	70,5 (272)	39,4 (93)
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	5,2 (20)	3,0 (7)
Blessure accidentelle	5,4 (21)	2,1 (5)
Douleurs dorsales	3,1 (12)	4,2 (10)
Douleurs thoraciques	2,3 (9)	0,8 (2)
Syndrome grippal	7,3 (28)	3,8 (9)
Céphalées	11,4 (44)	6,4 (15)
Infection	2,1 (8)	1,3 (3)
Douleur	2,6 (10)	0,8 (2)
<b>Appareil digestif</b>		
Diarrhée	9,8 (38)	5,5 (13)
Anomalies gastro-intestinales (polypes)	4,4 (17)	0,8 (2)
Nausées	2,8 (11)	1,3 (3)

	Lansoprazole en capsules à libération prolongée	Placebo
Exposition moyenne (jours)	Effet cumulatif N = 386 (267,5)	Effet cumulatif N = 236 (105,4)
Troubles dentaires	2,1 (8)	0,4 (1)
Vomissements	3,4 (13)	0,4 (1)
<b>Appareil locomoteur</b>		
Arthralgie	4,4 (17)	1,3 (3)
Myalgie	2,1 (8)	1,3 (3)
<b>Système nerveux</b>		
Étourdissements	2,8 (11)	0,4 (1)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Bronchite	3,1 (12)	1,3 (3)
Aggravation de la toux	2,3 (9)	0
Pharyngite	17,1 (66)	9,3 (22)
Rhinite	5,7 (22)	1,3 (3)
Sinusite	6,5 (25)	2,5 (6)
<b>Peau et annexes cutanées</b>		
Éruptions cutanées	4,7 (18)	3,0 (7)
<b>Appareil génito-urinaire</b>		
Infection des voies urinaires	4,1 (16)	2,5 (6)

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

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

**Tableau 9. Effets indésirables survenus pendant le traitement chez ≥ 2 % des patients recevant des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> ou le PRO-LANSOPRAZOLE dans des essais comparatifs à long terme de phases II et III menés en Europe**

Système ou appareil/ Terminologie COSTART	Lansoprazole en capsules à libération prolongée  (N = 263) % (n)	Antagonistes des récepteurs H <sub>2</sub> de l'histamine (N = 161) % (n)
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	49,8 (131)	46,6 (75)
<b>Organisme entier</b>		
Douleurs abdominales	3,0 (8)	3,7 (6)
Douleurs dorsales	2,3 (6)	0,6 (1)

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

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

*PRO-LANSOPRAZOLE en comprimés à libération prolongée* : les effets indésirables qui ont été observés dans deux études de bioéquivalence menées chez des volontaires sains sont énumérés dans le [Tableau 10](#).

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

L'incidence des effets indésirables entre le groupe ayant pris par voie orale Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg en comprimés et le groupe témoin ayant reçu par voie

orale Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg en capsules (0 et 2 %, respectivement) était similaire et est résumée dans le [Tableau 10](#).

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

<b>Système ou appareil/ Terminologie COSTART</b>	<b>Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg (N = 60) % (n)</b>	<b>Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 15 mg (N = 60) % (n)</b>
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	8 (5)	3 (2)
<b>Organisme entier</b>		
Mal de tête	7 (4)	3 (2)
<b>Appareil digestif</b>		
Nausée	3 (2)	2 (1)
<b>Appareil respiratoire</b>		
Épistaxis	2 (1)	--

<b>Système ou appareil/ Terminologie COSTART</b>	<b>Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg (N = 60) % (n)</b>	<b>Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 30 mg (N = 60) % (n)</b>
<b>Total des patients</b>		
Ensemble des effets	0 (0)	2 (1)
<b>Système hématologique et lymphatique</b>		
Hyperlipidémie	s. o.	2 (1)

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Le tableau des effets indésirables chez les enfants ressemble à celui chez les adultes qui prennent le PRO-LANSOPRAZOLE. Les effets indésirables le plus souvent signalés (chez deux patients ou plus) en relation avec le traitement chez des patients de 1 à 11 ans (n = 66) étaient la constipation (5 %) et les céphalées (3 %). Dans cet essai clinique réalisé aux États-Unis, on n'a observé aucun effet indésirable chez les enfants que l'on n'avait pas déjà observé chez les adultes.

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

Dans une autre étude, une fillette de 8 ans et demi a présenté des bouffées de chaleur modérées et une hypertension artérielle après avoir pris du PRO-LANSOPRAZOLE à raison de 17,7 mg/m<sup>2</sup> pendant cinq jours. Toutefois, on n'a pas noté les valeurs de la tension artérielle. D'après le chercheur, ces effets sont possiblement liés au médicament à l'étude. On a donc cessé l'administration du médicament, et les symptômes sont disparus. Cette enfant a présenté les mêmes effets indésirables par la suite, lorsqu'on l'a traitée par la ranitidine.

### **8.3 Effets indésirables moins courants des essais cliniques**

Les autres effets indésirables survenus chez < 1 % des patients ou des sujets dans les essais nationaux et/ou internationaux, ou survenus depuis la commercialisation des capsules à libération retardée de PRO-LANSOPRAZOLE, sont présentés ci-dessous pour chaque système organique. D'autres effets indésirables ont été observés au cours de la surveillance après la mise sur le marché ; voir ([8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)).

Organisme entier :	augmentation de volume de l'abdomen, réaction allergique, asthénie, candidose, carcinome, douleurs thoraciques (non précisées), frissons, œdème, fièvre, syndrome grippal, douleurs généralisées, mauvaise haleine, infection (non précisée), malaises, douleurs au cou, rigidité du cou, douleurs pelviennes;
Appareil cardiovasculaire :	angine de poitrine, arythmie, bradycardie, accident cérébrovasculaire/infarctus cérébral, hypertension/ hypotension artérielle, migraines, infarctus du myocarde, palpitations, choc (défaillance circulatoire), syncope, tachycardie, vasodilatation;
Appareil digestif :	selles anormales, anorexie, bézoard, carcinoïde, cardiospasme, cholélithiase, colite, constipation, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, entérite, éructations, sténose œsophagienne, ulcère œsophagien, œsophagite, décoloration des selles, flatulences, nodules gastriques/polypes fundiques, gastro-entérite, troubles gastro-intestinaux, hémorragie gastro-intestinale, glossite, hémorragie gingivale, hématomérose, augmentation de l'appétit, augmentation de la salivation, méléna, ulcères buccaux, candidose buccale, affections du rectum, hémorragie rectale, stomatite, ténésme, soif, troubles de la langue, colite ulcéreuse, stomatite ulcéreuse;

Système endocrinien :	diabète sucré, goitre, hypothyroïdie;
Système hématologique et lymphatique* :	anémie, hémolyse, lymphadénopathie;
Métabolisme et nutrition :	déshydratation, goutte, hyperglycémie/hypoglycémie, œdème périphérique, perte ou gain de poids;
Appareil locomoteur :	arthralgie, arthrite, affections des os, troubles articulaires, crampes aux jambes, douleurs musculosquelettiques, myalgie, myasthénie, synovite;
Système nerveux :	rêves inhabituels, agitation, amnésie, anxiété, apathie, confusion, convulsions, dépersonnalisation, dépression, diplopie, étourdissements, labilité émotionnelle, hallucinations, hémiplégie, aggravation de l'hostilité, hyperkinésie, hypertonie, hypoesthésie, insomnie, baisse de la libido, augmentation de la libido, nervosité, névrose, paresthésie, troubles du sommeil, somnolence, troubles de la pensée, tremblements, vertige;
Appareil respiratoire :	asthme, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, épistaxis, hémoptysie, hoquet, néoplasie du larynx, affections pleurales, pneumonie, stridor, inflammation/infection des voies respiratoires supérieures;
Peau et annexes cutanées :	acné, alopecie, dermatite de contact, sécheresse de la peau, éruption fixe, anomalies de la pilosité, éruption maculopapuleuse, anomalies des ongles, prurit, éruptions cutanées, cancer de la peau, affections de la peau, transpiration, urticaire;
Organes des sens :	vision anormale, vision floue, conjonctivite, surdité, sécheresse oculaire, trouble de l'oreille, douleur oculaire, troubles ophtalmologiques, otite moyenne, parosmie, photophobie, dégénérescence rétinienne, perte de goût, perversion du goût, acouphènes, anomalie du champ visuel;
Système uro-génital :	menstruations anormales, hypertrophie des seins, sensibilité des seins, dysménorrhée, dysurie, gynécomastie, impuissance, calculs rénaux, douleurs rénales, leucorrhée, ménorrhagie, troubles menstruels, troubles du pénis, polyurie, troubles des testicules, douleurs urétrales, fréquence urinaire, troubles de la miction, urgence urinaire, vaginite.

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

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives**

Les modifications suivantes des résultats d'épreuves de laboratoire ont également été considérées comme des effets indésirables du PRO-LANSOPRAZOLE : anomalies de la fonction hépatique, augmentation des taux d'aspartate aminotransférase (SGOT ou AST), d'alanine aminotransférase (SGPT ou ALT), de créatinine, de phosphatase alcaline, de gammaglobulines et de gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT), baisse ou augmentation du nombre de globules blancs, anomalies de la numération leucocytaire, du rapport albumine/globuline (A/G) et de la numération érythrocytaire, bilirubinémie, éosinophilie, hyperlipidémie, baisse ou augmentation des concentrations d'électrolytes, baisse ou augmentation du taux de cholestérol, augmentation du taux de glucocorticoïdes, augmentation de la lactico-déshydrogénase (LDH), augmentation ou baisse du nombre de plaquettes ou anomalies des plaquettes et augmentation des taux de gastrine. On a également signalé des anomalies des urines, dont les suivantes : albuminurie, glycosurie et hématurie. De plus, d'autres cas isolés d'anomalies des résultats des épreuves de laboratoire ont été signalés.

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

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

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

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 PRO-LANSOPRAZOLE.

Organisme entier :	réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie
Appareil digestif :	colite, colite microscopique, hépatotoxicité, pancréatite, polypes des glandes fundiques, vomissements
Troubles oculaires :	amblyopie, vision floue
Système sanguin	

et lymphatique agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie et purpura thrombocytopénique thrombotique

#### Troubles du système

immunitaire lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)<sup>†</sup>, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), nécrolyse épidermique toxique (NET) (dont certains cas ont entraîné le décès), syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS) (dont certains cas ont entraîné le décès), pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

#### Métabolisme et nutrition

et hypokaliémie\* Désordres : hyponatrémie, hypomagnésémie, hypocalcémie\*

Appareil locomoteur : myosite, ostéoporose et fractures associées à l'ostéoporose

#### Peau et troubles des tissus

sous-cutanés: éruptions cutanées, prurit, réactions dermatologiques graves y compris le lupus érythémateux cutané

Organes des sens : troubles de l'élocution

Appareil génito-urinaire : néphrite tubulo-interstitielle (pouvant évoluer vers une insuffisance rénale), rétention urinaire.

\* Possiblement liée au développement d'une hypomagnésémie

<sup>†</sup> Pour plus d'informations, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)

\*\* Fait également référence aux troubles du système immunitaire

Par suite de l'exposition à Lansoprazole en capsules à libération prolongée) d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance postcommercialisation et des essais cliniques), les effets indésirables ophtalmiques le plus souvent signalés sont l'amblyopie (13 cas) et la vision trouble (67 cas) d'après la terminologie MedDRA. Tous les 13 cas d'amblyopie ont été signalés en utilisant le mot ou l'expression « vision trouble ou brouillée ». Seulement deux de ces 13 cas ont été considérés comme étant graves, et tous deux sont issus de déclarations étrangères comportant que très peu de détails. Parmi les 67 cas de « vision trouble » qui ont été signalés, 10 ont été jugés comme étant graves et pourraient être associés à une névrite ou à une neuropathie optique, qu'on croie ou non liés à la prise du médicament. Dans deux 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, huit proviennent de déclarations étrangères. Seulement deux cas graves provenant de déclarations faites aux États-Unis impliquent un rapport de vision trouble. Tous deux ont été déclarés par des consommateurs et ne comportent aucune information détaillée. Aucun médecin n'a évalué la relation possible de cause à effet dans ces deux cas.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Le PRO-LANSOPRAZOLE est métabolisé par l'intermédiaire du système enzymatique du cytochrome P450, plus précisément par le CYP3A et le CYP2C19. Des études effectuées chez des sujets sains ont montré que le PRO-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 inhibants ou induisant l'activité de l'isoenzyme CYP2C19* : les inhibiteurs du CYP2C19, comme la fluvoxamine, sont susceptibles de faire augmenter l'exposition générale au PRO-LANSOPRAZOLE. Les inducteurs du CYP2C19 peuvent réduire l'exposition générale au PRO-LANSOPRAZOLE.

*Médicaments dont l'absorption dépend du pH* : l'emploi du PRO-LANSOPRAZOLE occasionne une inhibition importante et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique; aussi, ce produit pourrait 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).

### 9.4 Interactions médicament-médicament

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

**Tableau 11. Interactions médicament-médicaments avec PRO-LANSOPRAZOLE établies ou potentielles**

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments antirétroviraux	C	↓ rilpivirine, atazanavir, nelfinavir ↑ saquinavir	Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> . Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux.  <b>Rilpivirine</b> L'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et de rilpivirine est contre-indiquée en raison de la

			<p>réductio importante de l'exposition à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>).</p> <p><b>Atazanavir</b> L'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et d'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ®).</p> <p><b>Nelfinavir</b> L'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et de nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) et de nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT®).</p> <p><b>Saquinavir</b> La prudence et la surveillance sont de mise lors de l'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et de saquinavir. Il peut être nécessaire de réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition à ce dernier, et du risque de toxicités attribuables au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE®). L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour)</p>
--	--	--	---

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			et de l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du saquinavir de 82 % et la C <sub>max</sub> de 75%.
Clopidogrel	EC	Aucun effet cliniquement important	L'administration concomitante de PRO-LANSOPRAZOLE et de clopidogrel chez des sujets sains n'a eu aucun effet cliniquement important sur l'exposition au métabolite actif du clopidogrel ni sur l'inhibition plaquettaire induite par le clopidogrel. Aucun ajustement de la dose de clopidogrel n'est nécessaire lorsque ce médicament est administré en même temps qu'une dose approuvée de PRO-LANSOPRAZOLE.
<b>CYP450</b>			
Méthotrexate	É, EC	Aucun effet cliniquement important	Des rapports de cas, des résultats d'études de pharmacocinétique populationnelles publiés et des analyses rétrospectives portent à croire que l'administration concomitante d'IPP et de méthotrexate (surtout à forte dose) pourrait faire augmenter et maintenir les concentrations sériques de méthotrexate et (ou) de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ce qui pourrait entraîner des effets toxiques attribuables au méthotrexate.  Cependant, aucune étude officielle d'interactions médicamenteuses entre le méthotrexate administré à forte dose en concomitance avec des IPP n'a été menée. Dans une étude de pharmacocinétique ouverte avec groupe unique d'une durée de huit jours menée chez 28 adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde (qui devaient prendre des doses hebdomadaires de 7,5 à 15 mg de méthotrexate à long terme),

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
			l'administration pendant sept jours de naproxène à raison de 500 mg 2 f.p.j. et de Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à raison de 30 mg par jour n'a eu aucun effet sur le comportement pharmacocinétique du méthotrexate et du 7-hydroxyméthotrexate. Bien que cette étude n'ait pas été conçue pour évaluer l'innocuité de cette association médicamenteuse, aucune réaction indésirable grave n'a été observée. En revanche, cette étude a été menée avec de faibles doses de méthotrexate. Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec le méthotrexate administré à fortes doses n'a été menée. (Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS , Général, Emploi concomitant avec le méthotrexate</a> )
Sucralfate	EC	PRO-LANSOPRAZOLE : ASC↓, C <sub>max</sub> ↓	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 PRO-LANSOPRAZOLE, et rien ne permettait de penser que cela ait pu avoir un effet sur l'efficacité du PRO-LANSOPRAZOLE (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique, Absorption, Absorption avec la prise d'antiacides</a> ).
Tacrolimus	É	Augmentation du taux sanguin	L'administration concomitante de PRO-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	EC	Augmentation de 10 % de la	Il est peu probable qu'une légère augmentation de la clairance de la

Nom propre/ nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
(CYP1A2, CYP3A)		clairance de la théophylline	<p>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 PRO-LANSOPRAZOLE afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace.</p> <p>Il faut surveiller le patient lors de la coadministration de PRO-LANSOPRAZOLE et de théophylline.</p>
Warfarine	É, EC	↑ RIN et du temps de prothrombine	<p>Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration concomitante de warfarine et d'une dose unique ou de doses multiples de 60 mg de PRO-LANSOPRAZOLE n'a pas entraîné de modification du comportement pharmacocinétique des énantiomères de la warfarine ni du temps de prothrombine (TP). Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du TP chez des patients qui avaient reçu des IPP, dont le PRO-LANSOPRAZOLE, avec de la warfarine. Une augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du TP peut causer des saignements anormaux, voire la mort. Il peut être nécessaire d'effectuer la surveillance des patients qui prennent des IPP avec de la warfarine pour déceler une augmentation du RIN ou du TP.</p>
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique			

### Traitement d'association avec la clarithromycine et (ou) l'amoxicilline

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

### **Emploi simultané d'antiacides**

L'administration simultanée de Lansoprazole en capsules à libération prolongée) et de Maalox® (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan® (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du PRO-LANSOPRAZOLE. On peut utiliser des antiacides en même temps que le PRO-LANSOPRAZOLE, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement, on doit prendre PRO-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 à libération prolongée) n'a pas influé sur l'effet de ce dernier produit.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

La prise de nourriture fait diminuer la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'absorption du produit d'environ 50 à 70 %. En conséquence, il est recommandé d'administrer le Lansoprazole en capsules à libération prolongée) le matin, avant le petit déjeuner (voir [10.3 Pharmacocinétique](#)).

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### **9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire**

Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par PRO-LANSOPRAZOLE doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA pour permettre aux niveaux de CgA qui pourraient être faussement élevés après le traitement par IPP de revenir à la plage de référence ([7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

## **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **10.1 Mode d'action**

Le PRO-LANSOPRAZOLE appartient à une classe de composés dotés de propriétés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent aucune propriété anticholinergique ou antagoniste des récepteurs  $H_2$  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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

## 10.2 Pharmacodynamie

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

### Propriétés Pharmacocinétique

*Activité antisécrétoire* : la prise orale de PRO-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 PRO-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 PRO-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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE à 15 et à 30 mg et l'oméprazole à 20 mg administrés pendant cinq jours, on a observé les effets suivants sur le pH gastrique consécutifs à la prise du PRO-LANSOPRAZOLE ([Tableau 12](#)).

**Tableau 12. Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l'administration de doses multiples de PRO-LANSOPRAZOLE (une dose par jour)**

Paramètre	Valeurs de départ	PRO-LANSOPRAZOLE à 15 mg	PRO-LANSOPRAZOLE à 30 mg	Oméprazole à 20 mg
pH moyen sur 24 h	2,05	4,03 <sup>†</sup>	4,91*	4,16 <sup>†</sup>
pH nocturne moyen	1,91	3,01 <sup>†</sup>	3,80*	3,04 <sup>†</sup>
Période de pH supérieur à 3 (en %)	18	59 <sup>†</sup>	72*	61 <sup>†</sup>
Période de pH supérieur à 4 (en %)	12	49 <sup>†</sup>	66*	51 <sup>†</sup>

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

\* p < 0,05 comparativement aux valeurs de départ, PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE à 30 mg a fait augmenter le pH gastrique en une à deux heures, celle du PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE à 30 mg. Le PRO-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 Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 1 en capsules administré une fois, deux fois et trois fois par jour ([Tableau 13](#)).

**Tableau 13. Effets antisécrétoires moyens après 5 jours d'administration de Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 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 <sup>+</sup>	77 <sup>*</sup>
Période de pH supérieur à 6 (en %)	20	23	28	45 <sup>*</sup>

<sup>+</sup>  $p < 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée) <sup>®</sup> à 30 mg une fois par jour.

<sup>\*</sup>  $p < 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg une fois par jour, à 15 mg 2 f.p.j. et à 30 mg 2 f.p.j.

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

*Autres effets sur l'estomac et l'œsophage :* la prise de PRO-LANSOPRAZOLE n'a pas modifié de façon significative le débit sanguin dans la muqueuse fundique. Toutefois, à cause de l'effet physiologique normal attribuable à l'inhibition de la sécrétion acide, on a observé une diminution de 17 % du débit sanguin à la hauteur de l'antrum, du pylore et du bulbe duodénal. L'emploi du PRO-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 ECL et formation de carcinoïdes :* le PRO-LANSOPRAZOLE a provoqué l'apparition d'une hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (*enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats mâles et femelles; cet effet est lié à la dose (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Il a été postulé que le mécanisme responsable de l'apparition d'une 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 prélevés par biopsie chez plus de 300 patients traités de façon continue par le PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE au long cours fasse augmenter le risque d'apparition de carcinoïdes gastriques chez l'humain.

*Effets sur le taux de gastrine sérique* : chez des sujets ayant reçu de 15 à 60 mg de PRO-LANSOPRAZOLE, le taux de gastrine sérique à jeun a augmenté de façon modérée au cours des deux à quatre premières semaines du traitement. Cette élévation était liée à la dose administrée. Les taux médians de gastrine sérique mesurés chez plus de 2 100 patients ayant reçu entre 15 et 60 mg de PRO-LANSOPRAZOLE sont demeurés dans la plage normale et, en général, se sont multipliés par un facteur variant entre 1,5 et 2. Les taux de gastrine sont revenus à leurs valeurs de départ dans les quatre semaines suivant l'arrêt du traitement.

*Effets sur les glandes endocrines* : d'après les résultats d'études d'une durée allant jusqu'à un an, réalisées chez l'humain, le PRO-LANSOPRAZOLE n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur les glandes endocrines. Les hormones à l'étude étaient : la testostérone, l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (ou protéine se liant aux hormones sexuelles) (SHBG), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA-S), la prolactine, le cortisol, l'œstradiol, l'insuline, l'aldostérone, la parathormone, le glucagon, la thyroïdostimuline (TSH), la triiodothyronine (T<sub>3</sub>), la thyroxine (T<sub>4</sub>) et l'hormone somatotrope (STH). Des doses de 15 à 60 mg de PRO-LANSOPRAZOLE administrées par voie orale pendant une période pouvant atteindre un an n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur la fonction sexuelle. En outre, le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde.

*Autres effets* : aucun effet général touchant le système nerveux central, les systèmes lymphoïde, hématopoïétique, rénal ou hépatique, l'appareil cardiovasculaire ou l'appareil respiratoire n'a été observé chez l'humain ayant pris du PRO-LANSOPRAZOLE. Le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses de PRO-LANSOPRAZOLE allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun effet indésirable sur la vision lié à la prise de Lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a été signalé chez les patients (> 7 000) traités dans les essais cliniques de phases I à III menées à l'échelle mondiale. Aucun cas de toxicité oculaire n'a été soulevé parmi les 63 patients qui ont subi un examen complet des yeux à l'entrée dans l'étude, ont reçu jusqu'à 180 mg/jour de PRO-LANSOPRAZOLE et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 68 mois.

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

L'administration concomitante d'un ou de plusieurs antibiotiques et d'un antisécrétoire, comme le PRO-LANSOPRAZOLE, favorise l'éradication de *H. pylori* comparativement à l'administration de ces médicaments en monothérapie. L'élévation du pH qu'entraîne le

traitement antisécrétoire rend le milieu plus favorable à l'action pharmacologique du ou des antibiotiques contre *H. pylori*.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 14. Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Lansoprazole en capsules à libération prolongée) en capsules chez les patients en santé : données regroupées tirées d'études de phase I**

	<b>C<sub>max</sub>* (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>T<sub>½</sub> (h)</b>	<b>SSC* (ng•h/mL)</b>	<b>CL** L/h</b>	<b>Vd***L</b>
Moyenne (%CV)	824 (50,81)	1,68 (47,71)	1,53 (65,92)	2 133 (84,28)	31 ± 8	29 ± 4
	n = 515	n = 345	n = 285	n = 513		

\* Normalisée à la dose de 30 mg.

† N = Nombre de doses administrées par paramètre étudié.

\*\* CL/F corporelle totale

\*\*\* Vd/F

**Tableau 15. Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens ± ÉT du PRO-LANSOPRAZOLE chez les enfants**

	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h) ‡</b>	<b>SSC<sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)</b>
<b>15 mg * moyenne</b>	790,9 ± 435,4	1,5 ± 0,7	0,68 ± 0,21	1 707 ± 1 689
<b>30 mg * moyenne</b>	898,5 ± 437,7	1,7 ± 0,7	0,71 ± 0,22	1 883 ± 1 159

\* Les sujets de poids corporel ≤ 30 kg ont reçu une dose de 15 mg; les sujets de poids corporel > 30 kg ont reçu une dose de 30 mg.

‡ Moyenne harmonique ± pseudo-écart type.

**Tableau 16. Valeur des paramètres pharmacocinétiques moyens ± ÉT du PRO-LANSOPRAZOLE chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (Numéro de l'étude : M97-640)**

	<b>C<sub>max</sub> (ng/mL)</b>	<b>T<sub>max</sub> (h)</b>	<b>t<sub>½</sub> (h) ‡</b>	<b>SSC<sub>0-∞</sub> (ng•h/mL)</b>
<b>15 mg moyenne</b>	414,8 ± 215,5	1,6 ± 0,7	0,84 ± 0,26	1 017 ± 1 737
<b>30 mg moyenne</b>	1 005 ± 604,9	1,7 ± 0,7	0,95 ± 0,31	2 490 ± 2 522

‡Moyenne harmonique ± pseudo-écart type.

Lansoprazole en capsules à libération prolongée) en comprimés renferment une préparation de granulés entérosolubles de PRO-LANSOPRAZOLE, aussi l'absorption du principe actif ne

commence-t-elle qu'après la vidange gastrique des granulés (le PRO-LANSOPRAZOLE est labile en milieu acide). La concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et la surface sous la courbe (SSC) du PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE n'altère pas le comportement pharmacocinétique du produit, qui ne s'accumule pas dans l'organisme.

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

### **Absorption**

L'absorption du PRO-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 la surface sous la courbe (SSC) du PRO-LANSOPRAZOLE sont à peu près proportionnelles à la dose administrée pour la gamme posologique étudiée (limite supérieure de 60 mg).

*Absorption avec la prise d'aliments* : la prise d'aliments fait diminuer la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et l'absorption du produit d'environ 50 à 70 %. De plus, les résultats d'une étude de pharmacocinétique portant sur la comparaison entre la biodisponibilité du PRO-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 la SSC 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 PRO-LANSOPRAZOLE le matin, avant le petit déjeuner.

*Absorption avec la prise d'antiacides* : l'administration simultanée de capsules de PRO-LANSOPRAZOLE et de Maalox® (hydroxydes d'aluminium et de magnésium) ou de Riopan® (magaldrate) s'est traduite par l'obtention de pics plasmatiques moins élevés, sans toutefois entraîner de réduction significative de la biodisponibilité du PRO-LANSOPRAZOLE.

Dans le cadre d'une étude croisée portant sur l'administration d'une dose unique de 30 mg de PRO-LANSOPRAZOLE en association avec 1 g de sucralfate chez des volontaires sains, l'absorption du PRO-LANSOPRAZOLE a été retardée, et sa biodisponibilité, réduite. La SSC du PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE en association avec 2 g de sucralfate, la SSC et la  $C_{max}$  du PRO-LANSOPRAZOLE ont été réduites de 32 et de 55 %, respectivement. Lorsque l'administration du PRO-LANSOPRAZOLE avait lieu 30 minutes avant celle du sucralfate, la  $C_{max}$  n'était réduite que de 28 %, et la SSC du PRO-LANSOPRAZOLE ne subissait aucune variation statistiquement significative. Par conséquent, le PRO-LANSOPRAZOLE peut être administré en même temps que des antiacides, mais doit être pris au moins 30 minutes avant le sucralfate.

### Distribution :

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

### Métabolisme :

Le PRO-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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE est de moins de 2 heures, tandis que l'effet antisécrétoire dure plus de 24 heures. Par conséquent, la demi-vie d'élimination plasmatique du PRO-LANSOPRAZOLE ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique entraînée par le produit.

### Élimination :

Presque tout le PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE marqué au carbone-14 ( $^{14}C$ ), environ le tiers de la dose est excrété dans les urines, et près des deux tiers sont récupérés dans les fèces. Cette constatation signifie qu'une bonne part des métabolites du PRO-LANSOPRAZOLE sont excrétés par voie biliaire.

La clairance moyenne du PRO-LANSOPRAZOLE par suite de l'administration d'une dose unique de 30 mg par voie intraveineuse a été de 11,1 ( $\pm$  3,8) L/h.

### Populations et états pathologiques particuliers

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

Le [Tableau 14](#), le [Tableau 15](#) et le [Tableau 16](#) résument la valeur des paramètres pharmacocinétiques du PRO-LANSOPRAZOLE lorsque ce produit est administré à des doses de 15 ou de 30 mg une fois par jour à des enfants de 1 à 11 ans et à des adolescents de 12 à 17 ans, ainsi qu'à des sujets adultes sains.

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

Les enfants de 1 à 11 ans qui pesaient  $\leq 30$  kg ont reçu une dose de 15 mg, et les enfants qui pesaient  $> 30$  kg ont reçu une dose de 30 mg. Normalisée en fonction du poids corporel, la dose moyenne de PRO-LANSOPRAZOLE était semblable dans les deux groupes (0,82 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 15 mg et 0,74 mg/kg dans le groupe qui a reçu la dose de 30 mg). La  $C_{max}$  et la SSC étaient donc semblables dans les deux groupes. Chez les adolescents de 12 à 17 ans, on a noté une augmentation presque proportionnelle des concentrations plasmatiques dans les groupes qui avaient reçu 15 mg ou 30 mg une fois par jour. Les concentrations plasmatiques de PRO-LANSOPRAZOLE n'ont pas été affectées par le poids corporel ni l'âge; des augmentations presque proportionnelles à la dose ont été observées dans les deux groupes de l'étude. Cette étude a révélé que le comportement pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE chez les adolescents était semblable à ce que l'on avait déjà signalé chez les sujets adultes sains.

- **Personnes âgées** : les résultats d'études portant sur le comportement pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE administré par voie orale ont révélé que la SSC 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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE est administré une fois par jour. La  $C_{max}$  est comparable chez le sujet âgé et le sujet adulte.
- **Sexe** : les données sur le comportement pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE administré par voie intraveineuse chez les femmes sont limitées; cependant, dans le cadre d'une étude comparant le PRO-LANSOPRAZOLE administré par voie orale à 12 hommes et à six femmes, aucune différence relative au sexe n'a été signalée en ce qui concerne le comportement pharmacocinétique et les résultats du pH gastrique (voir [Z MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Emploi chez la femme](#)).
- **Origine ethnique** : la valeur des paramètres pharmacocinétiques colligés provenant de 12 études de phase I (N = 513) menées aux États-Unis sur le PRO-LANSOPRAZOLE administré par voie orale a été comparée à la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques tirée de deux études menées en Asie (N = 20). La SSC moyenne du PRO-LANSOPRAZOLE chez les sujets asiatiques est approximativement le double de celle des données américaines colligées; cela dit, la variabilité interindividuelle est élevée. Les valeurs de la  $C_{max}$  sont comparables.
- **Insuffisance hépatique** : comme on pourrait s'y attendre d'un médicament métabolisé principalement par le foie, la demi-vie plasmatique du PRO-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 la SSC 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 PRO-LANSOPRAZOLE; la  $C_{max}$  n'est toutefois pas modifiée de façon significative chez ce type de patients. Il faut envisager de réduire la dose chez les patients atteints d'une hépatopathie grave.

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

On a évalué les effets de la dialyse sur le comportement pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE sans relever de différence significative quant à la SSC, 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 PRO-LANSOPRAZOLE ni de métabolite en quantité mesurable. Le PRO-LANSOPRAZOLE n'est pas dialysé de façon significative.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver Lansoprazole en capsules dans un contenant étanche, à l'abri de la lumière et de l'humidité, et à une température se situant entre 15 °C et 25 °C.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction particulière de manipulation n'est requise pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

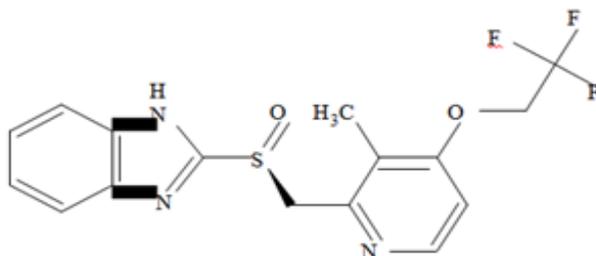
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : PRO-LANSOPRAZOLE

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

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2S$  et 369,36 g/mol

Formule de structure :



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

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

### 14 ESSAIS CLINIQUES

#### 14.1 Études cliniques selon l'indication

### 14.1.1 Ulcère duodéal

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

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

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (capsules Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15, à 30 et à 60 mg une fois par jour) a été menée aux États-Unis chez 284 patients chez qui l'endoscopie objectivait l'ulcère duodéal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après deux à quatre semaines de traitement était significativement plus élevé dans les trois groupes recevant Lansoprazole en capsules à libération prolongée) que dans le groupe placebo ([Tableau 18](#)). Rien ne porte à croire que les deux doses les plus fortes entraînent une réponse plus rapide ou plus efficace que Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15 mg. Selon les résultats de cette étude et ceux de l'étude décrite plus bas, la posologie recommandée de Lansoprazole en capsules à libération prolongée dans le traitement de l'ulcère duodéal est de 15 mg par jour.

**Tableau 18. Taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal**

Semaine	PRO-LANSOPRAZOLE 15 mg 1 f.p.j. (N = 68)	PRO-LANSOPRAZOLE 30 mg 1 f.p.j. (N = 74)	PRO-LANSOPRAZO LE 60 mg 1 f.p.j. (N = 70)	Placebo (N= 72)
2	42,4 %*	35,6 %*	39,1 %*	11,3 %
4	89,4 %*	91,7 %*	89,9 %*	46,1 %

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

Lansoprazole en capsules à libération prolongée) en capsules à 15 mg était significativement plus efficace que le placebo pour soulager les douleurs abdominales diurnes et nocturnes et réduire la quantité d'antiacides prises par jour.

Une deuxième étude multicentrique à double insu réalisée aux États-Unis a comparé le PRO-LANSOPRAZOLE (capsules Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15 et à 30 mg une fois par jour), un placebo et la ranitidine chez 280 patients chez qui l'endoscopie objectivait l'ulcère duodénal. Le pourcentage de patients ayant présenté une cicatrisation après quatre semaines de traitement était significativement plus élevé dans les deux groupes recevant Lansoprazole en capsules à libération prolongée) que dans le groupe placebo ([Tableau 19](#)). Rien ne porte à croire que la dose la plus forte de Lansoprazole en capsules à libération prolongée) entraîne une réponse plus rapide ou plus efficace. À quatre semaines, Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 15 mg s'est révélé supérieur à la ranitidine. Aucune différence significative n'a été signalée entre les groupes après deux semaines de traitement. En outre, la ranitidine et Lansoprazole en capsules à libération prolongée) se sont révélés comparables après quatre semaines.

**Tableau 19. Taux de cicatrisation de l'ulcère duodénal**

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 15 mg 1 f.p.j. (N = 80)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) 30 mg 1 f.p.j. (N = 77)	Ranitidine 300 mg au coucher (N = 82)	Placebo (N = 41)
2	35,0 %	44,2 %	30,5 %	34,2 %
4	92,3 %*	80,3 % <sup>†</sup>	70,5 % <sup>†</sup>	47,5 %

\*  $p \leq 0,05$  comparativement au placebo et à la ranitidine.

<sup>†</sup>  $p \leq 0,05$  comparativement au placebo.

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

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
M93-131	répartition aléatoire, à double insu	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., 14 jours	396	48,0 ans (21 à 85 ans)	257 H (64,9 %),  139 F (35,1 %)
M95-392	répartition aléatoire, à double insu	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j.,14 jours	157	51,0 ans (20 à 78 ans)	104 H (66,2 %),  53 F (33,8 %)
M95-399	répartition aléatoire, à double insu	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 500 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j.,	14	46,3 ans (24 à 73 ans)	11 H (78,6 %),  3 F (21,4 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
		10 jours and 14 jours			
GB 94/110	multicentrique, répartition aléatoire, ouverte, groupes parallèles	Lansoprazole en capsules à libération prolongée) : 30 mg 2 f.p.j., voie orale Clarithromycine : 250 mg 2 f.p.j., Amoxicilline : 1000 mg 2 f.p.j., 7 jours	496	48,2 ans (19 à 80 ans)	160 H (32,3 %),  336 F (67,7 %)

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

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

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

Tous les traitements ont duré 14 jours. L'éradication de *H. pylori* a été définie comme deux tests négatifs (culture et histologie) 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

La trithérapie a été jugée plus efficace que toutes les bithérapies possibles (Tableau 21). On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodéal.

Un essai clinique à double insu et à répartition aléatoire réalisé aux États-Unis auprès de patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodéal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) a comparé l'efficacité de 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 21](#)).

**Tableau 21. Taux d'éradication de *H. pylori* – Trithérapie (PRO-LANSOPRAZOLE/clarithromycine /amoxicilline) Pourcentage de patients guéris [intervalle de confiance de 95 %] (nombre de patients)**

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

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

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

<sup>‡</sup>  $p < 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée /amoxicilline et à Lansoprazole en capsules à libération prolongée /clarithromycine en bithérapie.

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

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

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

trithérapies administrées pendant 7 jours. La principale mesure d'efficacité était l'éradication de *H. pylori* d'après les résultats négatifs d'un test respiratoire à l'urée marquée au carbone-13, au moins 28 jours (visite 3) après la fin de la prise des médicaments à l'étude. Cette étude a établi que la trithérapie de 7 jours à l'aide de Lansoprazole en capsules à libération prolongée /clarithromycine/amoxicilline était aussi efficace sur le plan clinique que les traitements de 10 ou de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* ([Tableau 22](#)).

**Tableau 22. Résultats du test respiratoire après le traitement par population de patients  
Taux d'éradication de *H. pylori* – Trithérapie (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) /clarithromycine/amoxicilline)**

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

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

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

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

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

On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodéal au départ, la taille de l'ulcère duodéal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluables, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas). Les taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j. sont présentés au [Tableau 23](#) et au [Tableau 24](#) pour les études sur les traitements de 14 et de 10 jours, respectivement, en fonction des paramètres concomitants.

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

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

**Tableau 23. Taux d'éradication de H. pylori à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 000 mg 2 f.p.j pendant 14 jours en fonction de paramètres concomitants**

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

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

\* Inclut les anciens fumeurs.

**Tableau 24. Taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu une trithérapie pendant 10 jours (Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg 2 f.p.j., clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et amoxicilline à 1000 mg 2 f.p.j.) en fonction de paramètres concomitants**

Paramètre	%		
	Patients évaluables	Analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles)	Analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas)
État de l'ulcère duodéal 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 duodéal au départ*			
3 - 5 mm	77 % (34/44)	80 % (36/45)	75 % (36/48)
> 5 - 10 mm	91 % (43/47)	94 % (47/50)	82 % (47/52)
> 10 mm	93 % (14/15)	93 % (14/15)	82 % (14/17)
Sexe			
Femmes	79 % (38/48)	82 % (42/51)	79 % (42/53)
Hommes	87 % (65/75)	88 % (68/77)	83 % (68/82)
Âge			
< 45	85 % (33/39)	85 % (35/41)	80 % (35/44)
45 - 65	82 % (56/68)	86 % (61/71)	81 % (61/75)
> 65	88 % (14/16)	88 % (14/16)	88 % (14/16)
Race			
Noirs	84 % (16/19)	90 % (18/20)	78 % (18/23)
Blancs	82 % (62/76)	83 % (66/80)	80 % (66/82)
Autres	89 % (25/28)	93 % (26/28)	87 % (26/30)
Tabagisme			
Non-fumeurs <sup>†</sup>	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 duodéal 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 duodéal au départ (évolutif ou antécédents) dans le cas de l'analyse des patients évaluables, de l'analyse des sujets retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et de l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas), les patients qui avaient des antécédents d'ulcère duodéal 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 retenus au début de l'étude (toutes les données disponibles) et l'analyse modifiée des sujets retenus au début de l'étude (pire cas).

Le [Tableau 25](#) résume les taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies

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

Schéma posologique	Nombre de jours/no de l'étude	Patients évaluables (d'après le protocole)* % (n/N)	ITT (toutes les données) <sup>†</sup> % (n/N)	ITT (pire cas) <sup>‡</sup> % (n/N)
Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules à	14/	92 (44/48)	94 (47/50)	86 (47/55)
30 mg/clarithromycine à	M93-131			
500 mg/amoxicilline à 1000 mg (tous 2 f. p.j.)	14/ M95-392	86 (57/66)	87 (58/67)	83 (58/70)
Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules à	10/	84 (103/123)	86 (110/128)	81 (110/135)
30 mg/clarithromycine à	M95-399			
500 mg/amoxicilline à 1000 mg (tous 2 f. p.j.)				
Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules à	7/	90 (103/114)	90 (104/116)	86 (104/121)
30 mg/clarithromycine à	GB 94/110			
250 mg/amoxicilline à 1000 mg (tous 2 f. p.j.)				

Définitions : ITT = analyse en intention de traiter

\*D'après les patients évaluables présentant un ulcère duodéal avéré et (ou) une gastrite et une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur

trois selon le CLOtest®, l'examen histologique et (ou) la culture. Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin. De plus, les patients qui abandonnaient l'étude en raison d'un effet indésirable lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».

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

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

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

### 14.1.3 Ulcère gastrique

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

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

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

Une étude comparative avec placebo, multicentrique et à double insu portant sur le rapport dose/réponse (capsules Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15, à 30 et à 60 mg une fois par jour) a été menée aux États-Unis chez 253<sup>‡</sup> patients chez qui l'endoscopie objectivait un seul ulcère gastrique aigu décrit comme étant une lésion profonde dont le cratère mesurait au moins 3 mm de diamètre. Le pourcentage de patients présentant une cicatrisation aux semaines 4 et 8 était significativement plus élevé dans les groupes de traitement par Lansoprazole en capsules à libération prolongée administré à raison de 15 et de 30 mg une fois par jour que dans le groupe placebo ([Tableau 27](#)) :

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

**Tableau 27. Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique**

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg 1 f.p.j. (N = 65)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N = 63)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 60 mg 1 f.p.j. (N = 61)	Placebo (N = 64)
4	64,6 %* (42/65)	58,1 %* (36/62)	53,3 % (32/60)	37,5 % (24/64)
6	87,5 %* (56/64)	75,4 % (46/61)	78,3 %* (47/60)	59,0 % (36/61)
8	92,2 %* (59/64)	96,8 %* (60/62)	93,2 %* (55/59)	76,7 % (46/60)

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

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

Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules a également fait l'objet d'une étude multicentrique, comparative (avec la ranitidine), à double insu et à dose fixe (Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 et à 60 mg une fois par jour par comparaison avec 300 mg de ranitidine au coucher) menée au Royaume-Uni chez 234<sup>‡</sup> patients chez qui l'endoscopie objectivait la présence d'un ou de plusieurs ulcères gastriques dont le diamètre variait entre 3 et 25 mm. Les pourcentages des taux de cicatrisation figurent au [Tableau 28](#).

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

**Tableau 28. Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique**

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

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

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

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

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

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

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

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

Au cours de deux études multicentriques, comparatives avec ranitidine et à double insu menées au Canada et aux États-Unis chez des patients souffrant d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS (objectivé par endoscopie) et continuant de prendre un AINS, on a constaté un taux de cicatrisation, après huit semaines, significativement plus élevé à la suite de l'administration de capsules Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 ou à 30 mg qu'avec la ranitidine. Au total, 711 patients ont participé à l'une ou à l'autre étude, et on a évalué 692 d'entre eux. Ils étaient âgés de 18 à 88 ans (âge médian : 59 ans); 67 % étaient des femmes et 33 % étaient des hommes. La répartition selon les races était la suivante : Blancs, 87 %; Noirs, 8 %; et autres, 5 %. Parmi les patients ayant subi une épreuve de dépistage de *H. pylori* durant la période de sélection, 27 % étaient infectés par cette bactérie et 73 % ne l'étaient pas. Le [Tableau 30](#) résume les taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique.

**Tableau 30. Taux de cicatrisation de l'ulcère gastrique\* chez les patients évaluables**

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

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

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

†  $p \leq 0,05$  comparativement à la ranitidine.

Le [Tableau 31](#) résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de ces deux études.

**Tableau 31. Soulagement des symptômes au cours d'un traitement de huit semaines chez les patients évaluable**

Variable	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j.	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg 1 f.p.j.	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j.
<b>Étude n° 1</b>			
Douleurs abdominales diurnes			
Jours avec douleurs (%)	37, 6	30,1*	33,6
Intensité moyenne de la douleur/jour	0,5 8	0,44*	0,47
Douleurs abdominales nocturnes			
Nuits avec douleurs (%)	32, 5	28,3	29,0
Intensité moyenne de la douleur/nuit	0,4 9	0,41	0,42
<b>Étude n° 2</b>			
Douleurs abdominales diurnes			
Jours avec douleurs (%)	46, 8	33,4*	39,2
Intensité moyenne de la douleur/jour	0,6 8	0,45*	0,55
Douleurs abdominales nocturnes			
Nuits avec douleurs (%)	42, 4	30,4*	33,5
Intensité moyenne de la douleur/nuit	0,6 0	0,41*	0,46*

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

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

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

**Tableau 32. Résumé des données démographiques des patients des études cliniques sur la réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire lié à la prise d'AINS**

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
M95-301	multicentrique, double insu (misoprostol, à l'insu de l'endoscopiste seulement), contrôlée par un placebo et le misoprostol	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. Placebo 12 semaines	535 <sup>‡</sup>	60,0 ans (23 à 89 ans)	187 M (35,0 %), 348 F (65,0 %)

<sup>‡</sup> 537 patients ont été inscrits; 535 patients ont reçu un traitement.

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

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

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

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

% = Estimation basée sur la table de survie

\*  $p \leq 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg.

†  $p \leq 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg.

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

Le [Tableau 34](#) résume les résultats quant au soulagement des symptômes au cours de cette étude.

**Tableau 34. Soulagement des symptômes au cours du traitement à double insu de 12 semaines chez les patients évaluables**

Variable	Placebo (N = 112)	Misoprostol 200 mcg 4 f.p.j. (N = 106)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg 1 f.p.j. (N = 121)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N = 116)
Douleurs abdominales diurnes				
Jours avec douleurs (%)	34,5	41,0	27,5*	30,8*
Intensité moyenne de la douleur/jour	0,51	0,60	0,39*	0,46*
Douleurs abdominales nocturnes				
Nuits avec douleurs (%)	30,4	32,7	22,2*	27,1
Intensité moyenne de la douleur/nuit	0,45	0,49	0,32*	0,41

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

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

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

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
M95-300	multicentrique, double insu, contrôlée par placebo	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 8 semaines	185 <sup>‡</sup>	44,4 ans (18 à 77 ans)	85 H (45,9 %), 100 F (54,1 %)
M96-519	multicentrique, double insu, contrôlée par la ranitidine et un placebo	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. Placebo 8 semaines	402 <sup>‡</sup>	44,7 ans (18 à 84 ans)	168 H (41,8 %), 234 F (58,2 %)
M96-521	multicentrique, double insu, contrôlée par la ranitidine et un placebo	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. 8 semaines	428 <sup>‡</sup>	45,1 ans (18 à 86 ans)	174 H (40,7 %), 254 F (59,3 %)
M97-808	multicentrique, non contrôlée, ouverte	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg	66	7,0 ans (1 à 12 ans)	40 H (60,6 %), 26 F (39,4 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
		1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale 8 à 12 semaines			
M97-640	Phase I, multicentrique, répartition aléatoire, double insu	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j. 5 jours	63	14,2 ans (12 à 17 ans)	32 H (50,8 %), 31 F (49,2 %)

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

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

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

L'analyse des sujets retenus au début de l'étude a montré une diminution significative de la fréquence et de l'intensité des brûlures d'estomac diurnes et nocturnes. Après une dose unique, 45 et 39 % des patients ayant reçu du Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac diurnes comparativement à 19 % des patients ayant reçu le placebo. De la même façon, 61 et 51 % des patients ayant reçu du Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg et à 30 mg

respectivement ont signalé l'absence de brûlures d'estomac nocturnes comparativement à 31 % des patients ayant reçu le placebo. On trouvera à la [Figure 1](#) et à la [Figure 2](#) ainsi qu'au [Tableau 36](#) les données sur la fréquence et l'intensité des brûlures d'estomac pendant la période de traitement de huit semaines.

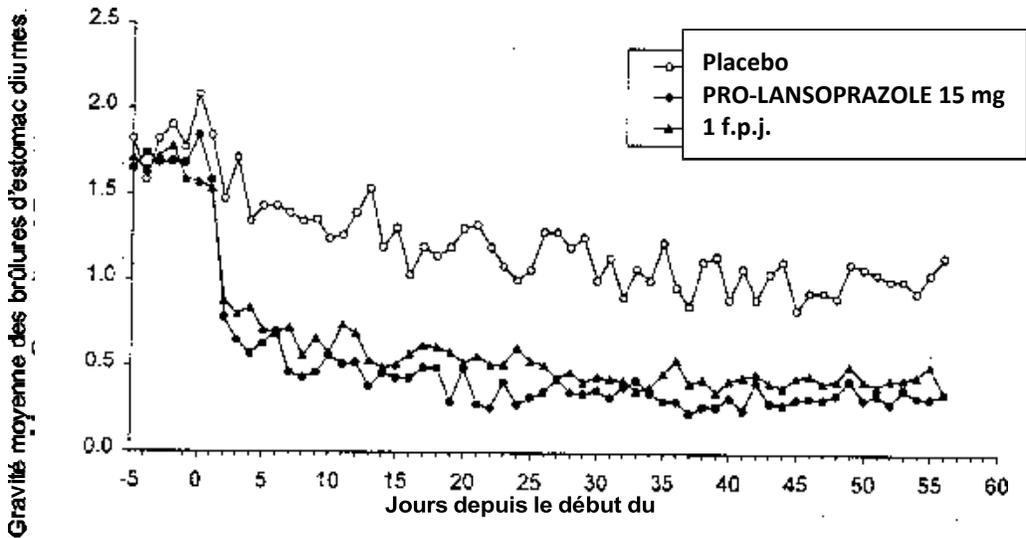
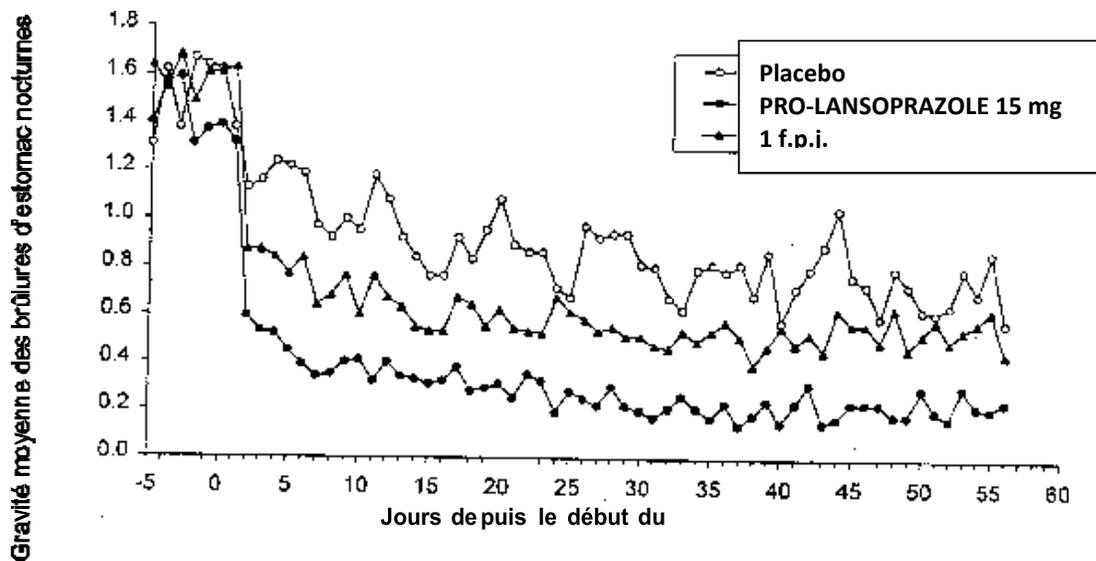


Figure 1. Intensité moyenne des brûlures d'estomac diurnes selon le jour de l'étude chez les patients évaluable atteints de RGO non érosif (3 = forte, 2 = modérée, 1 = légère, 0 = aucune). Étude M95- 300.



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

**Tableau 36. Fréquence des brûlures d'estomac aux semaines 1, 4 et 8 chez des patients atteints de RGO non érosif (sujets retenus au début de l'étude)**

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

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

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

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

## Pédiatrie

### Enfants de 1 à 11 ans

Dans une étude multicentrique, ouverte et non comparative réalisée aux États-Unis, on a assigné d'après leur poids corporel 66 enfants (de 1 à 11 ans) atteints de RGO (58 % présentaient un RGO non érosif, et 42 % présentaient une œsophagite érosive, confirmée par endoscopie, pour qu'ils reçoivent un traitement initial par Lansoprazole en capsules à libération prolongée à la dose de 15 mg une fois par jour si leur poids était  $\leq 30$  kg ou de 30 mg une fois par jour si leur poids était  $> 30$  kg; le traitement était administré pendant huit à

12 semaines. On a augmenté la dose de Lansoprazole en capsules à libération prolongée (jusqu'à 30 mg deux fois par jour) chez 24 des 66 enfants après deux semaines ou plus de traitement, s'ils demeuraient symptomatiques. D'après les résultats de l'analyse de l'efficacité, une augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour) s'est révélée utile chez certains enfants.

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

Des 27 patients atteints d'œsophagite érosive, 21 ont vu leur muqueuse se cicatriser à huit semaines, et à 12 semaines, il y avait cicatrisation (confirmée par endoscopie) chez 100 % des patients ([Tableau 37](#)).

**Tableau 37. Amélioration des symptômes du RGO (enfants de 1 à 11 ans)**

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

\* À la semaine 8 ou à la semaine 12

<sup>†</sup> Symptômes évalués d'après le journal du patient tenu par le parent ou le tuteur

<sup>‡</sup> Aucune donnée pour quatre patients

Les concentrations médianes de gastrine sérique à jeun ont augmenté de 89 % et sont passées de 51 pg/mL au départ à 97 pg/mL [écart interquartile (du 25<sup>e</sup> au 75<sup>e</sup> percentile) de 71 à 130 pg/mL] à la visite finale.

Dans cette étude, les doses de 15 et de 30 mg de Lansoprazole en capsules à libération prolongée étaient sans danger et bien tolérées au sein de cette population d'enfants (de 1 à 11 ans). L'augmentation de la dose (jusqu'à 60 mg par jour au besoin) n'a pas été associée à une augmentation des effets indésirables ni à aucune tendance apparente en ce qui a trait aux effets indésirables. Aucun changement cliniquement significatif dans les résultats des épreuves de laboratoire, les signes vitaux, ni l'examen physique n'a été noté chez ces enfants sur une période de huit à 12 semaines. Les augmentations des concentrations de gastrine sérique concordaient avec ce que l'on a observé dans des études réalisées sur des adultes. On n'a observé ni tendance ni changement cliniquement significatif, compte tenu des résultats de la biopsie de l'estomac, y compris les résultats d'analyse des cellules endocrines provenant d'autres régions que l'antrum, d'après la numération des cellules positives après coloration de Grimelius et d'après la classification modifiée de Solcia pendant l'étude.

### Enfants de 12 à 17 ans

Dans une étude multicentrique de phase I, à répartition aléatoire et à double insu, on a comparé le profil pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE chez des adolescents de 12 à 17 ans et à celui d'adultes sains qui ont pris part à des études antérieures et on a étudié le profil pharmacodynamique ainsi que l'innocuité de ce médicament chez des adolescents souffrant de RGO symptomatique. L'étude consistait en une période de prétraitement de sept jours et d'une période de traitement de cinq jours. On a réparti les adolescents au hasard en proportion égale et ils ont reçu soit le PRO-LANSOPRAZOLE à 15 mg une fois par jour ou le PRO-LANSOPRAZOLE à 30 mg une fois par jour pendant cinq jours avant le petit déjeuner ou le premier repas de la journée.

Cette étude a permis de montrer que le comportement pharmacocinétique du PRO-LANSOPRAZOLE était semblable chez les adolescents qui ont pris part à cette étude et chez les sujets adultes sains qui ont pris part à des études antérieures. Tant la  $C_{max}$  que la  $SSC_{0-24}$  du PRO-LANSOPRAZOLE ont augmenté proportionnellement à la dose (de 15 à 30 mg) au cours de l'administration par voie orale une fois par jour pendant cinq jours. On a constaté une augmentation significative du pH gastrique moyen sur 24 heures après cinq jours d'administration du PRO-LANSOPRAZOLE à raison de 15 ou de 30 mg chez les adolescents qui ont participé à cette étude, ce qui est conforme aux résultats des études sur des sujets adultes sains. On a observé la même chose pour ce qui est du pourcentage du temps où le pH gastrique était supérieur à 3 ou à 4. En outre, le PRO-LANSOPRAZOLE à 30 mg une fois par jour a fait augmenter de façon significative le pourcentage du temps où le pH gastrique était supérieur à 5.

Les sujets des deux groupes qui ont pris Lansoprazole en capsules à libération prolongée (15 mg une fois par jour ou 30 mg une fois par jour) ont vu s'améliorer leurs symptômes de reflux malgré la courte durée du traitement. De plus, 69 % des sujets qui ont pris Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg une fois par jour et 74 % de ceux qui ont pris Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg une fois par jour ont indiqué que les symptômes de reflux s'étaient atténués durant la courte période qu'a duré le traitement par Lansoprazole en capsules à libération prolongée.

#### 14.1.7 Œsophagite par reflux gastro-œsophagien

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
M87-092	multicentrique, double insu, contrôlée par placebo	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg	269	45,0 ans (21 à 75 ans)	181 H (67,3 %), 88 F (32,7 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
		1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., 60 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo 8 semaines			
M88-269	multicentrique, double insu	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j., voie Orale 8 semaines	242	43,9 ans (18 à 80 ans)	151 H (62,4 %), 91 F (37,6 %)
M89-349	multicentrique, double insu, contrôlée par un comparateur actif	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 150 mg 2 f.p.j., voie orale 12 semaines	151	52,4 ans (22 à 79 ans)	106 H (70,2 %), 45 F (29,8 %)
M88-271	multicentrique, double insu, contrôlée	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo	170	44,8 ans (19 à 80 ans)	92 H (54,1 %), 78 F (45,9 %)

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
		12 mois			
M89-350	multicentrique, double insu, contrôlée	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Placebo	146	54,4 ans (24 à 83 ans)	107 H (73,3 %), 39 F (26,7 %)
D75P506	multicentrique, double insu, comparative prospective, répartition aléatoire	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg 1 f.p.j., 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine, voie orale 300 mg 2 f.p.j. 12 mois	221*	57,0 ans (20 à 79 ans)	180 H (67,7 %), 86 F (32,3 %)
Swarbrick et al. (1996)	multicentrique, double insu, répartition aléatoire	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 30 mg 1 f.p.j., voie orale Ranitidine 300 mg 2 f.p.j., voie orale 12 mois	158	68,0 ans (18 à 85 ans)	83 H (52,5 %), 75 F (47,5 %)

\*266 patients ont été inscrits; 221 patients étaient évaluable.

Le [Tableau 39](#) présente les pourcentages des patients ayant connu une cicatrisation dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative avec placebo et à double insu menée aux États-Unis chez 269 patients qui, à leur entrée dans l'étude, présentaient une œsophagite de grade 2 (les grades 3 et 4 étant représentatifs de maladie érosive) objectivée par endoscopie.

**Tableau 39. Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 15 mg 1 f.p.j. (N = 69)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N = 65)	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 60 mg 1 f.p.j. (N = 72)	Placebo (N = 63)
4	67,6 %*	81,3 % <sup>†</sup>	80,6 % <sup>†</sup>	32,8 %
6	87,7 %*	95,4 %*	94,3 %*	52,5 %
8	90,9 %*	95,4 %*	94,4 %*	52,5 %

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

<sup>†</sup>  $p \leq 0,05$  comparativement à Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg.

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

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

De plus, une étude multicentrique à double insu menée aux États-Unis a comparé Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules à une faible dose de ranitidine chez 242 patients souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien. Le Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg était significativement plus efficace que la ranitidine à 150 mg deux fois par jour, comme il est montré au [Tableau 40](#)

**Tableau 40. Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien**

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

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

De plus, les patients recevant Lansoprazole en capsules à libération prolongée ont signalé moins de brûlures d'estomac diurnes et nocturnes et ont pris moins de comprimés

antiacides pendant moins de jours que les patients qui ont reçu la ranitidine à 150 mg deux fois par jour.

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

Une étude multicentrique à double insu comparant Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg et la ranitidine à 150 mg deux fois par jour a été menée aux États-Unis chez 151 patients souffrant d'œsophagite érosive par reflux gastro-œsophagien réfractaire à un traitement d'une durée minimum de 12 semaines à l'aide d'au moins un antagoniste des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine administré à la dose indiquée pour le soulagement des symptômes ou à une dose plus élevée, notamment : cimétidine à 800 mg/jour, ranitidine à 300 mg/jour, famotidine à 40 mg/jour ou nizatidine à 300 mg/jour. Le Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg s'est révélé plus efficace que la ranitidine à 150 mg deux fois par jour pour cicatiser l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien. Les pourcentages des patients ayant présenté une cicatrisation figurent au [Tableau 41](#).

Cette étude ne constitue pas une comparaison de l'efficacité des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine et de celle de Lansoprazole en capsules à libération prolongée, puisque tous les patients étaient réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine. Toutefois, elle signale que Lansoprazole en capsules à libération prolongée peut être utile chez les patients ayant connu un échec thérapeutique avec des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine.

**Tableau 41. Taux de cicatrisation de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien chez les patients réfractaires au traitement par des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine**

Semaine	Lansoprazole en capsules à libération prolongée 30 mg 1 f.p.j. (N = 100)	Ranitidine 150 mg 2 f.p.j. (N = 51)
4	74,7 %*	42,6 %
8	83,7 %*	32,0 %

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

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

#### Études menées aux États-Unis

Deux études indépendantes multicentriques, comparatives avec placebo et à double insu ont été menées chez des patients chez qui l'endoscopie objectivait la cicatrisation de l'œsophagite. Au cours d'une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement moindre, chez les patients recevant Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules par comparaison avec les sujets du groupe placebo ([Tableau 42](#)).

**Tableau 42. Taux de rémission objectivée par endoscopie (étude menée aux États-Unis)**

Étude	Médicament	Nombre de patients	Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 3 mois	Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 6 mois	Rémission objectivée à l'endoscopie (%) 0 - 12 mois
1	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	59	83 %*	81 %*	79 %*
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	56	93 %*	93 %*	90 %*
	Placebo	55	31 %	27 %	24 %
2	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 mg 1 f.p.j.	50	74 %*	72 %*	67 %*
	Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg 1 f.p.j.	49	75 %*	72 %*	55 %*
	Placebo	47	16 %	13 %	13 %

% = Estimation basée sur la table de survie.

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

Quel que soit le grade d'origine de l'œsophagite par reflux gastro-œsophagien, Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 15 et à 30 mg a fait preuve d'une efficacité comparable pour ce qui est du maintien de la rémission.

### Études menées en Europe

La première étude – étude comparative, multicentrique et prospective, à répartition aléatoire et à double insu – a été menée chez des patients chez qui l’endoscopie objectivait la cicatrisation de l’œsophagite. Au cours d’une période de 12 mois, la rémission était significativement plus longue, et le nombre de récurrences de l’œsophagite par reflux gastro-œsophagien, significativement moindre, chez les patients recevant Lansoprazole en capsules à libération prolongée comparativement à ceux qui ont reçu la ranitidine ([Tableau 43](#)).

**Tableau 43. Taux de rémission objectivée par endoscopie (études menées en Europe)**

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

% = Estimation basée sur la table de survie.

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

La deuxième étude – étude multicentrique à double insu et à répartition aléatoire – a été effectuée chez des patients symptomatiques chez qui l’endoscopie objectivait un rétrécissement de l’œsophage secondaire à l’œsophagite par reflux gastro-œsophagien. La proportion de patients nécessitant une redilatation au cours de la période de 12 mois était plus élevée dans le groupe recevant la ranitidine que dans le groupe qui a reçu Lansoprazole en capsules à libération prolongée, mais la différence n’était pas statistiquement significative ([Tableau 44](#)).

**Tableau 44. Proportion des patients nécessitant une redilatation (étude menée en Europe)**

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

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

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

N° de l'étude	Conception de l'étude	Dose, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N)	Âge moyen (plage)	Sexe
M88-139	Centre unique, ouverte, sans répartition aléatoire, période de dose à court terme, période de traitement à long terme	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 5,0 ans	21	49 ans (27 à 68 ans)	10 H (47,6 %), 11 F (52,4 %)
M89-405	Centre unique, ouverte, sans répartition aléatoire, période de détermination de la dose à court terme	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 12,8 ans	75	52 ans (22 à 88 ans)	50 H (66,7 %), 25 F (33,3 %)
M90-436	Centre unique, ouverte, sans répartition aléatoire, période de détermination de la dose à court terme, période de traitement à long terme	Lansoprazole en capsules à libération prolongée : 15 mg tous les deux jours à 180 mg par jour, voie orale Jusqu'à 8,04 ans	9	53 ans (35 à 76 ans)	8 H (88,9 %), 1 F (11,1 %)

\*Les doses initiales ont été ajustées selon les besoins individuels des patients, et il a fallu ajuster de nouveau la posologie chez certains patients après un certain temps

Dans trois études ouvertes menées chez 57 patients qui présentaient des états pathologiques d'hypersécrétion, comme le syndrome de Zollinger-Ellison (ZE) avec ou sans adénomes endocriniens multiples, Lansoprazole en capsules à libération prolongée a inhibé de façon significative la sécrétion d'acide gastrique et a permis de maîtriser les symptômes de douleur, de diarrhée et d'anorexie. À des doses allant de 15 mg aux deux jours à 180 mg par jour, le taux de sécrétion basale d'acide a été maintenu au-dessous de 10 mEq/h chez les patients n'ayant jamais fait l'objet d'une intervention chirurgicale gastrique et au-dessous de 5 mEq/h chez ceux qui avaient déjà fait l'objet d'une telle intervention.

La majorité des patients étudiés ont reçu Lansoprazole en capsules à libération prolongée pendant un à trois ans ([Tableau 46](#)). Les doses initiales ont été ajustées selon les besoins individuels des patients, et il a fallu ajuster de nouveau la posologie chez certains patients après un certain temps (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Lansoprazole en capsules à libération prolongée en capsules a été bien toléré à ces doses élevées pendant de longues périodes (plus de quatre ans dans certains cas). Chez la plupart des patients atteints du syndrome de ZE, Lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur les taux de gastrine sérique. Cependant, ces derniers ont augmenté à des taux dépassant les taux de départ chez certains patients.

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

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

	Étude 1 (N = 21)	Étude 2 (N = 75)	Étude 3 (N = 9)
<b>Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien</b>	<b>20</b>	<b>72</b>	<b>8</b>
<b>Âge (ans)</b>			
Moyenne	49	52	53
Plage	27 - 68	22 - 88	35 - 76
<b>Sexe (nombre de patients)</b>			
Homme	10	50	8
Femme	11	25	1
<b>Sécrétion basale d'acide au départ (mEq/h)</b>			
Moyenne	38,7	23,8	31,8
Plage	9,9 - 143,9	5,5 - 96,5	13,4 - 64,5
<b>Durée du suivi (ans)</b>			
Moyenne	3,3	5,5	5,2
Plage	0,5 - 5,0	0,005-12,8	0,02-8,04
<b>Nombre de patients suivis :</b>			
> 1 an	17	61	8

	Étude 1 (N = 21)	Étude 2 (N =75)	Étude 3 (N =9)
<b>Nombre de patients entrant dans la phase d'entretien</b>	<b>20</b>	<b>72</b>	<b>8</b>
> 3 ans	14	46	7
> 6 ans	0	32	4
Nombre de patients à la dernière visite d'entretien <sup>+</sup>	20	67	8
Dose de Lansoprazole en capsules à libération prolongée /24 h à la dernière visite d'entretien			
Moyenne	52,5	82,5	22,5
Plage	30 - 120	0 - 450	15 - 180
Taux de sécrétion basale d'acide à la dernière visite d'entretien			
Moyenne	1,2	2,2	1,29
Plage	0,0 - 7,1	0,0 - 24,1	0,0 - 4,8
% (nombre de patients chez qui le taux de sécrétion basale d'acide était < 10 mEq/h) à la dernière visite d'entretien	100 (20)	97 (65)	100 (8)
% des patients chez qui la dose a été ajustée entre la fin de la période d'ajustement et la dernière visite d'entretien			
Augmentation	5	ND*	12,5
Réduction	40	ND*	50
Aucun ajustement	15	ND*	37,5
Augmentation et réduction	40	ND*	ND*
*ND : Aucune donnée de disponible			

## 14.2 Études de biodisponibilité comparatives

### Patients à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative à double permutation et à dose unique portant sur Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg (Pro Doc Ltée.) et PREVACID® en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc.) a été menée auprès de 20 sujets adultes masculins et féminins à jeun et en bonne santé. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

<b>PRO-LANSOPRAZOLE</b> <b>(1 x 30 mg)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométrique (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	2 071,3 2 478,8 (72)	2 014,5 2 518,9 (80)	102,8	91,0-116,2
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	2 177,7 2 775,1 (91)	2 084,8 2 881,4 (98)	104,5	92,3-118,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	812,8 864,0 (36)	902,6 987,2 (43)	90,0	76,8-105,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	2,60 (34)	1,81 (37)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	1,38 (73)	1,39 (70)		
<sup>1</sup> PRO-LANSOPRAZOLE (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (Pro Doc Ltée.). <sup>2</sup> PREVACID® (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc., acheté au Canada). <sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

#### Patients nourris avec des aliments faibles en gras et en calories

Une étude de biodisponibilité comparative à double permutation et à dose unique portant sur Lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg (Pro Doc Ltée.) et PREVACID® en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc.) a été menée auprès de 43 sujets adultes masculins et féminins en bonne santé nourris avec des aliments faibles en gras (6 % des calories provenant de matières grasses) et faibles en calories. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

<b>PRO-LANSOPRAZOLE</b> <b>(1 x 30 mg)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 % (%)
ASC <sub>t</sub> (ng•h/mL)	1 734,2 1 987,3 (52)	1 587,7 1 949,2 (57)	109,2	95,4-125,0
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1 768,5 2 026,6 (52)	1 625,2 1 980,2 (56)	108,8	95,7-123,7
C <sub>max</sub> (ng/mL)	721,0 775,0 (36)	619,4 727,5 (44)	116,4	98,5-137,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	4,54 (20)	2,90 (22)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	1,21 (37)	1,19 (34)		
<sup>1</sup> PRO-LANSOPRAZOLE (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (Pro Doc Ltée.). <sup>2</sup> PREVACID® (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc., acheté au Canada). <sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

#### Patients nourris avec des aliments riches en gras et en calories

Une étude de biodisponibilité comparative à double permutation et à dose unique portant sur Lansoprazole en capsules à libération prolongée) à 30 mg (Pro Doc Ltée.) et PREVACID® en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc.) a été menée auprès de 45 sujets adultes masculins en bonne santé nourris avec des aliments riches en gras (50 % des calories provenant de matières grasses) et riches en calories. Un résumé des données de biodisponibilité est présenté dans le tableau suivant :

<b>PRO-LANSOPRAZOLE</b> <b>(1 x 30 mg)</b> <b>Moyenne géométrique</b> <b>Moyenne arithmétique (CV en %)</b>				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes	Intervalle de confiance
AUC <sub>0-t</sub> (ng•h/mL)	1 293,3 1 548,2 (69)	430,1 660,1 (100)	300,7	254,5-355,3
ASC <sub>inf</sub> (ng•h/mL)	1 222,5 1 777,9 (70)	449,0 693,0 (105)	272,3	230,4-321,6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	443,6 503,1 (5)	143,7 201,1 (29)	308,7	255,6-372,8
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	5,59 (27)	3,55 (29)		
T <sub>1/2</sub> <sup>3</sup> (h)	1,47 (57)	1,53 (56)		
<sup>1</sup> PRO-LANSOPRAZOLE (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (Pro Doc Ltée.). <sup>2</sup> PREVACID® (PRO-LANSOPRAZOLE) en capsules à libération prolongée à 30 mg (TAP Pharmaceuticals Inc., acheté au Canada). <sup>3</sup> Exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) seulement.				

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Toxicité aiguë

*Souris et rat* : dans le cadre d'une étude de toxicité aiguë, on a administré du PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE était administré, au moyen des trois voies retenues, en suspension dans de la gomme arabique à 5 %, à un pH de 7. Chez les deux espèces murines ayant reçu le produit par voie orale, la DL<sub>50</sub> était supérieure à la dose la plus élevée (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 DL<sub>50</sub> 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 PRO-LANSOPRAZOLE par voie intrapéritonéale n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les deux jours suivant l'administration de cette dose. Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL<sub>50</sub> s'établit à environ 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 PRO-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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE partiellement dégradé (adm. par voie orale). Aucun animal n'est mort; dans tous les cas, la DL<sub>50</sub> était par conséquent supérieure à la dose limite de 5 g/kg. Par suite de l'administration orale, seul le PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE réalisées antérieurement. Par conséquent, aucun des composés étudiés n'est plus toxique que le PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE par gavage à des doses respectives de 500, de 1 000 et de 2 000 mg/kg. Le produit avait été mis en suspension dans de la gomme arabique à 5 % et le pH, ajusté à 7. Les chiens ont été mis en observation pendant 15 jours après l'administration, puis sacrifiés aux fins d'autopsie. On a pesé les organes et effectué des évaluations histopathologiques sur certains organes 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 PRO-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 PRO-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 PRO-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 a été administré dans une suspension de gomme arabique à 5 % dont le pH était de 7. On a relevé trois morts considérées comme possiblement liées au traitement à la dose de 2 400 mg/kg/jour. Le seul signe clinique observé dans tous les groupes traités était la coloration pourpre des urines. Une légère diminution (d'environ 10 à 13 % par rapport au groupe témoin) de l'hématocrite, de l'hémoglobine et de la numération érythrocytaire s'est produite dans tous les groupes traités. La numération granulocytaire a légèrement diminué chez les femelles traitées. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, le taux de protéines sériques totales a diminué, et le poids du foie, augmenté. Le poids de l'estomac a augmenté dans tous les groupes traités. Chez les mâles ayant reçu 1 200 et 2 400 mg/kg/jour de PRO-LANSOPRAZOLE, le poids des testicules a diminué, et les testicules semblaient petits. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de PRO-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 1200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas

de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

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

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

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Chez les mâles ayant respectivement reçu la dose de 50 et de 150 mg/kg/jour, le gain de poids corporel a diminué de 7 et de 15 %. La prise d'aliments a diminué chez les animaux des deux sexes traités à raison de 150 mg/kg/jour et chez les mâles ayant reçu 50 mg/kg/jour du médicament. À la dose de 150 mg/kg/jour, l'activité des enzymes hépatiques responsables du métabolisme des médicaments, notamment l'aminopyrine—N-déméthylase et l'aniline hydroxylase, s'est intensifiée. L'autopsie a permis de constater une atrophie du thymus chez les

animaux ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. Aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour, la diminution du poids du thymus variait entre 21 et 27 % et entre 48 et 49 % respectivement. Le poids du foie a augmenté aux doses de 50 et de 150 mg/kg/jour. Chez les femelles traitées à raison de 150 mg/kg/jour, le poids des surrénales a augmenté. L'examen histologique a relevé une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et a également permis d'observer, dans les cellules de l'estomac, une vacuolisation des cellules pariétales et une éosinophilie dans la partie apicale des cellules principales aux doses de 150 mg/kg/jour. L'examen du tissu hépatique au microscope électronique a permis de constater un accroissement du réticulum endoplasmique lisse ainsi qu'une dilatation des tubulovésicules des cellules pariétales aux doses de 150 mg/kg/jour.

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. À la fin de l'étude, le poids corporel des rats et des rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour avait diminué de 5 à 6 %. Le traitement n'a eu aucun effet sur les caractéristiques hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine ( $T_3$ ), de la thyroxine ( $T_4$ ) et de la thyroïdostimuline (TSH) plasmatiques n'a fait ressortir aucune différence entre les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins. Chez les femelles ayant reçu des doses d'au moins 15 mg/kg/jour et les mâles traités à raison de 50 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation statistiquement significative du taux de gastrine sérique mesuré 20 heures après l'administration de la dernière dose à la fin de l'étude. À l'autopsie, on a observé un 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 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 PRO-LANSOPRAZOLE par gavage à des rats Wistar mâles dans le cadre d'une étude de 13 semaines, puis on a laissé s'écouler des périodes de récupération de quatre, de 13 ou de 26 semaines avant de sacrifier les animaux aux fins d'autopsie. Le groupe témoin recevait une suspension de gomme arabique à 5 % et à pH de 7. On a ainsi pratiqué l'autopsie de dix rats dans chacun des quatre groupes suivants (animaux sacrifiés immédiatement après les 13 semaines de traitement, animaux sacrifiés après quatre, 13 et 26 semaines de récupération).

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

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

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

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

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

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobine 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 PRO-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 contenant 0, 2, 10 et 50 mg/kg/jour de PRO-LANSOPRAZOLE à des groupes de quatre chiens et de quatre chiennes de race beagle tous les jours.

Aucun animal n'est mort ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. On n'a observé aucun effet lié au traitement sur le poids corporel, la prise d'aliments, la biochimie sanguine ni les résultats des analyses d'urine et des examens ophtalmoscopiques et électrocardiographiques. Chez un des chiens ayant reçu la dose la plus forte, on a noté un échappement nodal auriculoventriculaire sporadique; cependant, ni le commanditaire de l'étude ni le vétérinaire consultant spécialisé en cardiologie n'ont tenu compte de ce signe, qui survient parfois spontanément chez le chien, comme lié au traitement. Il s'est produit une diminution transitoire (présente au troisième mois et disparue au sixième) de l'hématocrite, de l'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 contenant 0, 1,5, 5, 15 et 50 mg/kg/jour de PRO-LANSOPRAZOLE à des chiens de race beagle tous les jours. Chaque groupe traité comprenait quatre mâles et quatre femelles. Deux chiens mâles sont morts, dont un qui recevait la dose de 15 mg/kg/jour et l'autre, celle de 50 mg/kg/jour.

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

On n'a pas réussi à cerner la cause du décès des deux chiens. Aucun signe de toxicité n'a été relevé chez les autres chiens qui pourrait expliquer les deux morts. Néanmoins, la prudence donne à penser que ces deux morts découlent de la toxicité du produit administré.

Par conséquent, la dose non toxique établie dans le cadre de cette étude est de 5 mg/kg/jour.

**Cancérogénicité** : les préoccupations relatives à l'innocuité du traitement de longue durée touchent l'hypergastrinémie, d'éventuels effets sur les cellules de type entérochromaffine (enterochromaffin-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.

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du PRO-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/m<sup>2</sup>), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m<sup>2</sup>), compte tenu de la dose recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m<sup>2</sup>). Le PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE, on a donné à des souris de race CD-1 par voie orale des doses allant de 15 à 600 mg/kg/jour, (soit de deux à 80 fois la dose recommandée chez l'humain en fonction de la surface corporelle). Le PRO-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 PRO-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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE pendant des périodes allant jusqu'à 15 mois. Les taux de gastrine sérique ont augmenté significativement par rapport aux valeurs de départ, mais atteignaient un plateau après deux mois de traitement. Un mois suivant l'arrêt du traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le PRO-LANSOPRAZOLE n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique.

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

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

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

On a relevé de nombreuses modifications de la muqueuse gastrique évocatrices des effets pharmacologiques du PRO-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 PRO-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.

**Génotoxicité :** le PRO-LANSOPRAZOLE a obtenu des résultats positifs au test de mutagénicité bactérienne (test d'Ames) et à la recherche d'aberrations chromosomiques dans les

lymphocytes humains, mais les résultats de trois épreuves de génotoxicité *in vivo* ont été négatifs. Le PRO-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.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement :** on a mené six études distinctes qui couvrent toutes les phases du processus de reproduction. Le traitement par le PRO-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 PRO-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 PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (environ 60 fois la dose administrée à l'humain) à des lapines gravides, du sixième au dix-huitième jour de la gestation. À la dose la plus forte, on a relevé un effet lié au traitement sur la mortalité fœtale, sans toutefois noter d'anomalie externe, osseuse ou viscérale liée au traitement.

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

Une étude de toxicité pour le développement pré- et post-natal a été menée pour évaluer le développement des tissus osseux. Au cours de cette étude, le PRO-LANSOPRAZOLE a été administré par voie orale à des rates à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour du sixième jour de la gestation jusqu'au vingtième jour de la gestation après la naissance. À la dose la plus élevée, une réduction du gain pondéral et une diminution de l'alimentation ont été signalées pendant les périodes de gestation et/ou de lactation. La nécropsie réalisée au vingt-et-unième

jour après la naissance a révélé un faible poids absolu du fémur, une réduction de la longueur du fémur et de la longueur cranio-caudale, ainsi qu'une diminution de l'épaisseur de la plaque épiphysaire du fémur, bien qu'aucun résultat histopathologique évoquant un développement osseux anormal n'ait été observé. Ces changements ont été considérés comme étant secondaires à une suppression de la croissance globale et non comme des effets directs sur le développement osseux (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE Toxicité juvénile](#) pour plus d'informations).

**Toxicologie particulière :** 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 PRO-LANSOPRAZOLE et chez les mâles qui en avaient reçu 50 mg/kg/jour ou plus. Ces modifications étaient semblables aux modifications de la rétine qui surviennent spontanément chez les rats vieillissants et (ou) par suite de l'exposition à la lumière. Cependant, on a observé, aux plus fortes doses, une plus grande incidence d'atrophie diffuse visant aussi bien le centre que la périphérie de la rétine ainsi qu'une plus grande incidence d'atrophie rétinienne bilatérale.

Des cas d'atrophie rétinienne sont survenus seulement chez des rats albinos ayant reçu du PRO-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.

**Toxicité juvénile :** deux études ont évalué la toxicité et la toxicocinétique du PRO-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 et dans une étude de 13 semaines chez les chiens. L'administration aux rats s'est poursuivie du sevrage jusqu'à l'adolescence (c'est-à-dire jusqu'à la maturité sexuelle). Cet écart dans les âges permet de simuler des groupes d'enfants de deux à 12 ans. Chez les chiens, l'administration a commencé deux semaines après la naissance et s'est poursuivie quatre semaines avant le sevrage, puis pendant sept semaines après le sevrage, soit un total de 13 semaines. On a porté plus d'attention à l'examen de l'estomac, puisque ces études portaient en partie sur l'évaluation du seuil de toxicité des organes cibles, surtout l'estomac des jeunes animaux en comparaison de celui des animaux adultes.

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

Le profil de toxicité chez les animaux préadolescents ne différait pas de celui que l'on constatait chez les adultes, et les doses sans effets observables étaient comparables dans les deux groupes d'âge. Chez les jeunes animaux, la dose initiale moyenne totale de PRO-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 PRO-LANSOPRAZOLE sérique seulement (sans les métabolites); cette marge d'innocuité était d'environ 100 à 350 %, compte tenu de la surface corporelle et d'environ 570 % par rapport à la dose clinique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## **17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN**

1. PREVACID® (Capsules à libération prolongée, 15 mg et 30 mg) et PREVACID® FasTab (Comprimés à libération prolongée, 15 mg et 30 mg), numéro de contrôle 267149, Monographie de produit, Takeda Pharmaceuticals America Inc., (16 mars 2023)

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr PRO-LANSOPRAZOLE

#### Lansoprazole en capsules à libération prolongée, USP

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **PRO-LANSOPRAZOLE** 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 de **PRO-LANSOPRAZOLE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Si vous prenez de PRO-LANSOPRAZOLE et de la clarithromycine et que vous êtes enceinte ou que vous allaitez : n'utilisez pas la clarithromycine, sauf avis contraire de votre médecin. Cela pourrait nuire à votre fœtus ou à votre bébé.**

#### Pourquoi PRO-LANSOPRAZOLE est-il utilisé?

PRO-LANSOPRAZOLE est utilisé pour traiter des affections nécessitant une réduction de la production d'acide gastrique, dont les suivantes :

- **Ulcère duodéal**  
L'ulcère duodéal est une lésion de la muqueuse du duodénum, qui est la partie initiale de l'intestin grêle.
- **Ulcère gastrique**  
L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse de l'estomac.
- **Œsophagite par reflux gastro-œsophagien**  
L'œsophagite par reflux gastro-œsophagien est une inflammation de l'œsophage (tube par lequel nous avalons) causée par la régurgitation du contenu de l'estomac dans l'œsophage. Comme le contenu de l'estomac est acide, sa régurgitation peut irriter l'œsophage.
- **Cicatrisation de l'ulcère gastrique secondaire à la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**
- **Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS**
- **Reflux gastro-œsophagien symptomatique (RGO)**

Le RGO est une affection causée par la remontée d'acide gastrique de l'estomac vers l'œsophage.

- **États pathologiques d'hypersécrétion**

Les états pathologiques d'hypersécrétion sont des affections causées par une sécrétion excessive d'acide gastrique et le reflux de ce dernier dans l'œsophage, ce qui cause des brûlures d'estomac.

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

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

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

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

#### **Quels sont les ingrédients dans PRO-LANSOPRAZOLE?**

Ingrédients médicinaux : Lansoprazole

Ingrédients non médicinaux : Bleu FD&C no 1, citrate tri-éthylrique, dioxyde de titane, dispersion de copolymère d'acide méthacrylique, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de magnésium, hydroxypropylméthylcellulose, méthylcellulose, poloxamère, polyéthylène glycol, rouge D&C no 28, rouge FD&C no 40, siméthicone, talc et vert FD&C no 3 (capsules de 15 mg seulement).

#### **PRO-LANSOPRAZOLE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Capsules à libération prolongée : à 15 mg et à 30 mg

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

- vous souffrez d'une allergie au :
  - PRO-LANSOPRAZOLE ou
  - à tout autre ingrédient non médicinal qui compose PRO-LANSOPRAZOLE (voir la section « [Quels sont les ingrédients dans PRO-LANSOPRAZOLE?](#) ») ou
- vous prenez la rilpivirine.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre PRO-LANSOPRAZOLE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.**

**Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :**

- avez actuellement une **diarrhée grave** ou si vous en présentez une dans l'avenir. Elle peut être un signe d'une maladie plus grave;
- avez une **maladie des reins**;
- avez un **cancer de l'estomac**;
- avez une **maladie du foie**;
- avez des palpitations (rythme cardiaque rapide), des étourdissements, des convulsions, des secousses musculaires, des spasmes, des crampes et des convulsions. Ces symptômes pourraient être des signes de faible taux de magnésium dans l'organisme.
- prenez **de l'astémizole†, de la terfénadine†, du cisapride†** (†non présentement commercialisé au Canada) ou du **pimozide**;
- prenez d'autres médicaments (voir [Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec PRO-LANSOPRAZOLE](#));
- êtes **enceinte, vous essayez de devenir enceinte, vous allaitez ou vous prévoyez allaiter**;
- devez subir un test sanguin particulier (chromogranine A).

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

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

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

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

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

Selon votre cas, votre médecin pourrait vous dire d'utiliser PRO-LANSOPRAZOLE pendant une période plus longue.

Utiliser des inhibiteurs de la pompe à protons comme PRO-LANSOPRAZOLE pendant une longue période (chaque jour pendant un an ou plus) peut augmenter le risque de fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale. Parlez avec votre médecin de ce risque.

L'emploi prolongé d'inhibiteurs de la pompe à protons peut également interférer avec l'absorption normale de la vitamine B<sub>12</sub> provenant de l'alimentation. Cela peut entraîner une carence en vitamine B<sub>12</sub> dans votre organisme. Parlez-en à votre médecin.

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

**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 les médicaments alternatifs.**

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

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

Comment prendre PRO-LANSOPRAZOLE :

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

**Dose habituelle:**

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

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée
Ulcère duodéal	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	2 à 4 semaines, selon les instructions du médecin
Trithérapie	30 mg de PRO-LANSOPRAZOLE, 500 mg de clarithromycine 1 000 mg d'amoxicilline	--	Deux fois par jour avant le petit déjeuner et un autre repas	7, 10 ou 14 jours, selon les instructions du médecin
Ulcère gastrique	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les instructions du médecin
Cicatrisation d'un ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	De 15 à 30 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les instructions du médecin
Réduction du risque d'ulcère gastrique secondaire à la prise d'AINS	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	12 semaines au maximum, selon les instructions du médecin
Œsophagite par reflux gastro-œsophagien ou œsophagite réfractaire, incluant les cas de syndrome (œsophage) de Barrett	30 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	4 à 8 semaines, selon les instructions du médecin

Cas	Dose chez l'adulte	Dose chez l'enfant	Fréquence	Durée
Traitement d'entretien de l'oesophagite par reflux gastrooesophagien cicatrisée	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	Selon les instructions du médecin
Traitement initial et traitement d'entretien d'états pathologiques d'hypersécrétion, incluant le syndrome de Zollinger-Ellison	Dose de départ : 60 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée par le médecin.	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner Si la dose dépasse 120 mg par jour, il faut la fractionner.	Selon les instructions du médecin
Reflux gastrooesophagien (RGO)	15 mg	--	Une fois par jour avant le petit déjeuner	8 semaines au maximum, selon les instructions du médecin. Si les symptômes ne disparaissent pas en 4 à 8 semaines, parlez à votre médecin.
Reflux gastrooesophagien (RGO) chez l'enfant (oesophagite érosive et non érosive)		<b>Enfant de 1 à 11 ans pesant :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 kg ou moins : 15 mg</li> <li>• plus de 30 kg : 30 mg</li> </ul> <b>De 12 à 17 ans :</b> même dose que chez l'adulte	Une fois par jour avant le petit déjeuner	12 semaines au maximum, selon les instructions du médecin.

### Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de PRO-LANSOPRAZOLE, 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 y pensez. S'il est presque l'heure de votre prochaine dose, ne prenez pas la dose oubliée. Ne prenez que la prochaine dose, au moment qui était prévu. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous n'êtes pas sûr du moment où prendre la prochaine dose, appelez votre médecin. Si vous avez pris trop de PRO-LANSOPRAZOLE, appelez votre médecin immédiatement.

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

Comme tous les médicaments, PRO-LANSOPRAZOLE peut causer des effets indésirables. Cependant, la majorité des gens ne présentent aucun effet indésirable. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

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

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

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

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

Les effets indésirables graves du PRO-LANSOPRAZOLE sont peu fréquents.

Après que vous avez cessé de prendre votre médicament, vos symptômes peuvent s'aggraver et votre estomac peut augmenter sa production d'acide.

Effets secondaires graves et mesure 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	
<b>PEU FRÉQUENT*</b>			
Douleur abdominale		✓	
Diarrhée grave accompagnée de sang ou de mucus			✓
<b>INCONNU</b>			

Effets secondaires graves et mesure 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	
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : les symptômes comprennent une diarrhée sévère (consistance liquide ou sanglante), de la fièvre, des douleurs ou une sensibilité abdominale.			✓
Colite à Clostridium difficile (inflammation intestinale) : si vous prenez actuellement ou avez pris récemment des antibiotiques et que vous développez une diarrhée, contactez votre médecin, même si la diarrhée est relativement légère.		✓	
Colite microscopique (inflammation des intestins) : les symptômes comprennent la diarrhée liquide chronique, les douleurs abdominales, les crampes ou ballonnements, perte de poids, nausées, selles incontrôlables, signes de déshydratation tels qu'une soif extrême, des mictions moins fréquentes, une urine de couleur foncée, de la fatigue, des vertiges et de la confusion. Les symptômes de la colite microscopique peuvent aller et venir fréquemment. Si vous	✓		

Effets secondaires graves et mesure 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	
avez une diarrhée liquide qui dure plus de quelques jours, contactez votre médecin.			
Effets indésirables cutanés graves (EICG) (Effets cutanés graves) : éruption cutanée pouvant causer la formation de cloques, un décollement de la peau ou un saignement sur n'importe quelle partie de la peau (y compris les lèvres, les yeux, la bouche, le nez, les organes génitaux, les mains ou les pieds). Vous pourriez également ressentir de la fièvre, des frissons, des courbatures, un essoufflement ou une hypertrophie des ganglions lymphatiques. Ces effets cutanés graves peuvent nécessiter un traitement à l'hôpital et peuvent mettre la vie du patient en danger.			✓
Néphrite tubulo-interstitielle (problèmes rénaux) : diminution de la miction, présence de sang dans vos urines.		✓	
* Peu fréquent : survenu chez 0,2 à 1 % des patients au cours d'essais cliniques			

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 courriel, ou par télécopieur ; ou en
- 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 :**

Garder PRO-LANSOPRAZOLE hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver à une température se situant entre 15 °C à 25 °C et à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

#### **Pour en savoir davantage au sujet de PRO-LANSOPRAZOLE:**

- 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>); ou en communiquant avec Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, [www.prodocolc.ca](http://www.prodocolc.ca) ou [medinfo@prodocolc.ca](mailto:medinfo@prodocolc.ca).

Ce feuillet a été préparé par Pro Doc Ltée.

Dernière révision : 11 avril 2025