

MONOGRAPHIE

Pr **Hp-PAC**[®]

lansoprazole en capsules à libération prolongée (norme du fabricant) à 30 mg

clarithromycine en comprimés, USP, enrobés à 500 mg

amoxicilline en capsules à 500 mg

Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori*

REMARQUE. – CES MÉDICAMENTS DOIVENT ÊTRE EMPLOYÉS UNIQUEMENT DE LA FAÇON DÉCRITE. ON NE DOIT PAS UTILISER À D'AUTRES FINS L'UN OU L'AUTRE DES MÉDICAMENTS QUE RENFERME L'EMBALLAGE Hp-PAC (SEUL OU EN ASSOCIATION). L'INFORMATION QUE RENFERME CETTE MONOGRAPHIE NE VISE QUE L'UTILISATION DE CES MÉDICAMENTS SELON L'INDICATION DE CET EMBALLAGE POUR ADMINISTRATION QUOTIDIENNE. POUR OBTENIR DES RENSEIGNEMENTS SUR L'UN DES MÉDICAMENTS DE L'EMBALLAGE Hp-PAC LORSQU'IL EST UTILISÉ SEUL [C'EST-À-DIRE EN DEHORS DE L'ASSOCIATION MÉDICAMENTEUSE EN VUE DE L'ÉRADICATION DE *HELICOBACTER PYLORI (H. PYLORI)*], IL FAUT CONSULTER LA MONOGRAPHIE DU PRODUIT EN QUESTION.

Takeda Pharmaceuticals America, Inc.
675 N. Field Drive
Lake Forest, Illinois 60045
États-Unis
® Marque déposée

Date de préparation :
le 24 juillet 1998

Date de la dernière révision :
Le 9 juillet 2008

Distribué par :
Laboratoires Abbott, Limitée
8401, route Transcanadienne
Saint-Laurent (Québec) Canada H4S 1Z1

Date de révision :
Le 25 septembre 2008

N° de contrôle : 124917

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
EFFETS SECONDAIRES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	27
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	34
SURDOSAGE.....	36
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	37
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	46
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	46
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	48
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	48
ÉTUDES CLINIQUES	50
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	55
MICROBIOLOGIE.....	66
TOXICOLOGIE	67
RÉFÉRENCES	88
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT	91

Hp-PAC[®]

lansoprazole en capsules à libération prolongée à 30 mg

clarithromycine en comprimés, USP, enrobés à 500 mg

amoxicilline en capsules à 500 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
Orale	Capsules de lansoprazole à libération prolongée à 30 mg	Polymères cellulosiques, dioxyde de silice colloïdal, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, amidon, talc, sphérules de sucres, saccharose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane.
	Comprimés de clarithromycine enrobés à 500 mg	Polymères cellulosiques, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, propylène glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.
	Capsules d'amoxicilline à 500 mg	Dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10, amidon Dry-Flo, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3, FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, gélatine, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane.
		<i>Cette liste d'ingrédients non médicinaux est complète.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les médicaments groupés dans l'emballage Hp-PAC [PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)] en association avec la clarithromycine en comprimés enrobés et l'amoxicilline en capsules à titre de trithérapie, sont indiqués dans :

- le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) et de l'ulcère duodéal évolutif. On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodéal (voir **ÉTUDES CLINIQUES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

En cas d'échec du traitement d'association renfermant la clarithromycine, il convient de procéder à des épreuves de sensibilité. Si ces épreuves révèlent une résistance à la clarithromycine ou s'il n'est pas possible d'effectuer de telles épreuves, il est recommandé de prescrire une autre association médicamenteuse.

Aucune résistance à l'amoxicilline n'a été observée dans les études cliniques portant sur l'administration de lansoprazole en capsules à libération prolongée et d'amoxicilline.

Le tableau 1 résume les taux d'éradication de *H. pylori* obtenus avec différentes trithérapies.

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

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

ITT =	analyse en intention de traiter
*	D'après les patients évaluable présentant un ulcère duodénal avéré et (ou) une gastrite et une infection à <i>H. pylori</i> au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest [®] , 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 secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».
**	Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à <i>H. pylori</i> avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils souffraient d'un ulcère duodénal avéré.
#	« Pire cas » incluait les patients pour lesquels il n'y avait pas de données disponibles sous la rubrique « échec du traitement ».
Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils souffraient d'un ulcère duodénal (évolutif) avéré et d'une infection à <i>H. pylori</i> au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois (CLOtest, histologie et [ou] culture).	

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui présentent une hypersensibilité connue à tout macrolide, à toute pénicilline, ou à tout élément entrant dans la composition de PREVACID. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, consulter la rubrique **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, l'ergotamine ou la dihydroergotamine. Des rapports post-commercialisation font état que la clarithromycine et (ou) l'érythromycine, administrées en même temps que le cisapride, l'astémizole, le pimozide ou la terfénadine, ont provoqué des arythmies (prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire et torsades de pointe) fort probablement attribuables à l'inhibition du métabolisme hépatique de ces médicaments par l'érythromycine et la clarithromycine. Des décès ont été signalés (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'amoxicilline est contre-indiquée chez les patients chez qui on soupçonne ou on a diagnostiqué une mononucléose infectieuse.

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

- **On ne doit pas administrer la clarithromycine à une femme enceinte, surtout au cours des trois premiers mois de la grossesse, sauf si aucun autre traitement ne convient. Si la grossesse survient pendant que la patiente prend le médicament, il faut avertir cette dernière des dangers que ce fait pourrait présenter pour le fœtus. On a constaté les effets défavorables de la clarithromycine sur l'évolution de la grossesse et (ou) sur le développement embryo-fœtal chez le singe, la souris, le rat et le lapin à des doses qui ont entraîné des concentrations plasmatiques de 2 à 17 fois supérieures aux concentrations sériques que l'on observe chez l'être humain qui reçoit les doses maximales recommandées (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS dans la monographie de la clarithromycine).**
- **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 et de corticostéroïdes; on doit en outre s'assurer que le patient respire librement et l'intuber, le cas échéant.

Généralités

Infection à *H. pylori* : éradication et observance

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

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

On doit tenir compte de la possibilité de surinfections par des agents pathogènes fongiques ou bactériens durant le traitement. Dans ces cas, on doit interrompre le traitement par les médicaments se trouvant dans l'emballage Hp-PAC et instituer un traitement approprié.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Des rapports postcommercialisation ont fait état de toxicité à la colchicine avec l'emploi concomitant de clarithromycine et de colchicine. Chez les patients qui présentent un trouble de la fonction rénale et (ou) qui sont âgés, la colchicine et la clarithromycine ne doivent pas être utilisées en concomitance en raison du risque de toxicité à la colchicine. Des décès ont été signalés chez certains de ces patients (voir **Interactions médicamenteuses** : Colchicine et **EFFETS SECONDAIRES**).

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

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

Si des surinfections par des agents pathogènes fongiques ou bactériens surviennent (les plus fréquentes mettent en présence *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), on doit interrompre le traitement à l'amoxicilline et instituer un traitement approprié.

Carcinogénèse et mutagénèse

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une personne de 50 kg et de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²), compte tenu de la dose

recommandée chez l'humain qui est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a provoqué l'apparition d'hyperplasie des cellules de type entérochromaffine (cellules *enterochromaffin-like* [ECL]) de l'estomac et de carcinoïdes touchant ces cellules chez les rats et les rates; cet effet est lié à la dose. Il a aussi fait augmenter l'incidence de métaplasie intestinale de l'épithélium gastrique chez les deux sexes. Chez les mâles, le produit a entraîné une augmentation, liée à la dose, des adénomes des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig). L'incidence des adénomes chez les rats recevant des doses de 15 à 150 mg/kg/jour (soit de 4 à 40 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) a dépassé la faible incidence apparaissant spontanément (plage de 1,4 à 10 %) chez cette souche de rats. Un cas d'adénome des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) est également apparu chez un rat sur les 30 qui avaient reçu 50 mg/kg/jour (soit 13 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) au cours d'une étude de toxicité d'une durée de un an.

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

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

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

Appareil digestif

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

On a signalé des cas de colite pseudo-membraneuse à la suite de l'administration de presque tous les antibiotiques, y compris les macrolides; 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 antibiotique, y compris la clarithromycine.

Les antibiotiques altèrent la flore normale du côlon et peuvent ainsi permettre la prolifération des *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 pseudo-membraneuse, il faut prendre des mesures pour la traiter. Les cas légers peuvent généralement céder devant la seule interruption du traitement. Dans les cas modérés ou graves, il faut songer à administrer des liquides et des électrolytes, à donner un supplément protéique et à administrer un antibiotique qui soit efficace contre *Clostridium difficile*.

Appareil génito-urinaire

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

Ces changements sont associés à des modifications des glandes endocrines chez les rats, modifications que l'on n'a pas observées chez l'humain jusqu'à maintenant. Pour plus de détails, voir les sections **PHARMACOLOGIE** et **TOXICOLOGIE**.

Foie/voies biliaires/pancréas

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Voir la rubrique **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**; **Reins**.

Système immunitaire

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

L'éruption morbilliforme suivant l'administration d'ampicilline chez des patients atteints d'une mononucléose infectieuse a été bien documentée; cet effet a également été signalé par suite de l'administration d'amoxicilline.

Yeux

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Atrophie rétinienne

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

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

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

Reins

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie du lansoprazole chez l'insuffisant rénal.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

La clarithromycine est principalement excrétée par le foie et les reins (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

L'amoxicilline étant éliminée en grande partie par le rein, la posologie doit être diminuée chez les patients atteints d'insuffisance rénale et ce, selon le degré de l'altération rénale.

Sensibilité/résistance

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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 considérée comme un risque possible.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Si des surinfections par des agents pathogènes fongiques ou bactériens surviennent (les plus fréquentes mettent en présence *Aerobacter*, *Pseudomonas* ou *Candida*), on doit interrompre le traitement à l'amoxicilline et instituer un traitement approprié.

Emploi chez la femme

Plus de 4 000 femmes ont fait l'objet d'un traitement au lansoprazole. Les taux de cicatrisation des ulcères, de même que l'incidence des effets secondaires, sont comparables chez les deux sexes.

Populations particulières

Femmes enceintes :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

D'après les résultats d'études de reproduction menées sur des rates gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (soit 40 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle) et sur des lapines gravides ayant reçu des doses par voie orale allant jusqu'à 30 mg/kg/jour (soit 16 fois la dose recommandée chez l'humain, en fonction de la surface corporelle), le lansoprazole n'a montré aucun pouvoir 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 rats issus de ces rates.

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Aucune étude appropriée avec groupe témoin n'a été effectuée chez la femme enceinte. Le médecin doit peser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement, particulièrement au cours des trois premiers mois de la grossesse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Quatre études de tératogenèse chez le rat (trois ayant porté sur l'administration orale, et la quatrième, sur l'administration intraveineuse de doses pouvant atteindre 160 mg/kg/jour durant la période la plus intense de l'organogenèse) et deux chez le lapin (les doses par voie orale atteignant 125 mg/kg/jour, et les doses par voie intraveineuse, 30 mg/kg/jour administrées aux jours 6 à 18 de la gestation) n'ont pu démontrer que la clarithromycine avait un pouvoir tératogène. Par contre, deux autres études portant sur l'administration orale de la clarithromycine à une souche différente de rats à des doses et dans des conditions semblables ont montré une faible incidence d'anomalies cardiovasculaires aux doses de 150 mg/kg/jour administrées pendant les jours 6 à 15 de la gestation. Les concentrations plasmatiques après l'administration de 150 mg/kg/jour étaient le double des concentrations sériques chez l'humain.

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

On a observé la perte d'embryons chez le singe et le lapin (voir **TOXICOLOGIE - Reproduction et tératologie**).

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

L'innocuité de l'amoxicilline pour traiter les infections au cours de la grossesse n'a pas encore été établie. Si l'administration d'amoxicilline aux femmes enceintes est nécessaire, il faut évaluer avec soin les avantages possibles de l'amoxicilline en regard des dangers éventuels pour le fœtus.

Femmes qui allaitent :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

L'innocuité de la clarithromycine pendant l'allaitement n'a pas été établie. La clarithromycine est excrétée dans le lait maternel.

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

Enfants (1 à 17 ans) :

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

L'innocuité et l'efficacité de Hp-PAC chez les enfants infectés par *H. pylori* n'ont pas été établies.

Personnes âgées :

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

Les personnes âgées peuvent être atteintes d'insuffisance rénale ou hépatique asymptomatique. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on administre Hp-PAC à cette population de patients. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Foie/voies biliaires/pancréas et Reins**).

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Chez le patient âgé, les taux de cicatrisation des ulcères se comparent aux taux observés chez les patients plus jeunes. L'incidence des effets secondaires 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.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Il n'existe pas de précautions spécifiques pour l'utilisation d'amoxicilline chez les patients âgés.

EFFETS SECONDAIRES

Aperçu des effets secondaires du médicament

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

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

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Dans le cadre d'études cliniques à court et à long terme de phases II et III, plus de 7000 patients répartis dans le monde ont fait l'objet de traitements comportant la prise de capsules de PREVACID (lansoprazole) à libération prolongée suivant divers schémas posologiques et pendant des périodes variables. En général, le traitement par le lansoprazole a été bien toléré.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Effets secondaires du médicament durant les études cliniques

Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

Les patients qui recevaient la trithérapie de 7 jours ont signalé moins d'effets secondaires que ceux qui recevaient la trithérapie de 10 et (ou) 14 jours. On n'a observé aucune différence statistiquement significative quant à la fréquence des effets secondaires signalés entre les patients qui recevaient la trithérapie de 10 jours et ceux qui recevaient la trithérapie de 14 jours. Aucun effet secondaire survenu pendant le traitement n'a été observé à un taux significativement plus élevé à la suite de

l'administration de la trithérapie qu'à la suite de l'administration de l'une ou l'autre des bithérapies étudiées.

Traitement d'association avec la clarithromycine et l'amoxicilline

Dans les études cliniques portant sur le traitement associant PREVACID, la clarithromycine et l'amoxicilline, on n'a observé aucun effet secondaire imputable à cette association médicamenteuse. Les effets secondaires qui ont fait leur apparition se sont limités aux effets déjà signalés à la suite de l'administration de PREVACID, de la clarithromycine ou de l'amoxicilline.

Pour plus de détails sur les effets secondaires du lansoprazole, de la clarithromycine et de l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **EFFETS SECONDAIRES**.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Les effets secondaires suivants ont été signalés par le médecin traitant comme ayant une relation possible ou probable avec le traitement chez au moins 1 % des patients ayant reçu le lansoprazole en capsules à libération prolongée qui avaient participé à des études comparatives avec un placebo ou un autre médicament actif (**tableaux 2 et 3**, respectivement). La fréquence de ces effets est exprimée en pourcentage entre parenthèses.

Tableau 2 Incidence des effets secondaires possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives avec placebo à court terme (base de données de Takeda [†] sur l'innocuité)		
Système ou appareil Effet secondaire*	PREVACID [@] (n = 817), n (%)	Placebo (n = 254), n (%)
<i>Organisme entier</i>		
Céphalées	63 (7,7)	31 (12,2)
Douleurs abdominales	19 (2,3)	3 (1,2)
<i>Appareil digestif</i>		
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)
<i>Système nerveux</i>		
Étourdissements	8 (1,0)	2 (0,8)
[†] Takeda Pharmaceuticals America, Inc. * Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou un placebo. [@] Doses de 15 mg, de 30 mg et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines.		

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

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

Les effets secondaires le plus souvent signalés dans le cadre des essais à court terme menés en Europe étaient la diarrhée (3,3 %), les anomalies des résultats d'épreuves de laboratoire (2,3 %), les céphalées (1,5 %), la constipation (1,2 %), l'asthénie (1,1 %), les étourdissements (1,1 %) et les douleurs abdominales (1,0 %). Les effets secondaires le plus souvent signalés dans le cadre des études à court terme menés 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 secondaires possiblement ou probablement liés au traitement, observés dans le cadre d'études comparatives (avec un autre médicament) à court terme (base de données de Takeda[†] sur l'innocuité)		
Système ou appareil Effet secondaire*	PREVACID[®] (n = 647), n (%)	Ranitidine (n = 393), n (%)
<i>Organisme entier</i>		
Céphalées	26 (4,0)	14 (3,6)
Douleurs abdominales	8 (1,2)	3 (0,8)
<i>Appareil digestif</i>		
Diarrhée	27 (4,2)	8 (2,0)
Nausées	7 (1,1)	4 (1,0)
<i>Système nerveux</i>		
Étourdissements	8 (1,2)	3 (0,8)
<i>Peau et annexes cutanées</i>		
Éruption cutanée	7 (1,1)	1 (0,3)
[†] Takeda Pharmaceuticals America, Inc. * Effets signalés par au moins 1 % des patients ayant pris du lansoprazole ou de la ranitidine. @ Doses de 15 mg, de 30 mg et de 60 mg 1 f.p.j. pendant 4 à 8 semaines.		

Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

Les effets secondaires supplémentaires suivants (classés par système ou appareil) ont été signalés comme possiblement ou probablement liés au traitement (< 3 %) dans les études cliniques portant sur la trithérapie :

<u>Organisme entier</u> :	douleurs abdominales;
<u>Appareil digestif</u> :	selles foncées, sécheresse buccale et soif, glossite, démangeaisons rectales, nausées, candidose buccale, stomatite, décoloration de la langue, troubles de la langue, vomissements;
<u>Appareil locomoteur</u> :	myalgie;
<u>Système nerveux</u> :	confusion, étourdissements;
<u>Appareil respiratoire</u> :	troubles respiratoires;
<u>Peau et annexes cutanées</u> :	réactions cutanées;
<u>Appareil génito-urinaire</u> :	vaginite, candidose vaginale.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Les effets secondaires supplémentaires suivants (classés par système ou appareil) ont été signalés chez moins de 1 % des patients ou sujets ayant pris part à des études nationales et (ou) internationales ou sont apparus depuis la mise en marché du lansoprazole.

<u>Organisme entier</u> :	asthénie, candidose, douleur thoracique (non précisée), œdème, fièvre, syndrome grippal, haleine fétide, infection (non précisée), malaise, carcinome, douleurs générales;
<u>Appareil cardiovasculaire</u> :	angine, accident cérébrovasculaire, hypertension/hypotension artérielle, infarctus du myocarde, palpitations, choc (défaillance circulatoire), vasodilatation;
<u>Appareil digestif</u> :	méléna, cholélithiase, selles anormales/méléna, bézoard, constipation, sécheresse buccale et soif, flatulence, gastro-entérite, hémorragie gastro-intestinale, hématomérose, anorexie, augmentation de l'appétit, augmentation de la salivation, hémorragie rectale, cardiospasme, dyspepsie, dysphagie, éructation, sténose œsophagienne, ulcère de l'œsophage, œsophagite, stomatite, décoloration des selles, ténésme, colite ulcéreuse, nodules gastriques/polypes fundiques, carcinoïde;
<u>Troubles endocriniens</u> :	diabète sucré, goitre,

	hyperglycémie/hypoglycémie;
<u>Systèmes hématologique et lymphatique*</u> :	agranulocytose, anémie, anémie aplasique, hémolyse, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie, purpura thrombopénique thrombotique;
<u>Troubles du métabolisme et de la nutrition</u> :	goutte, perte ou gain de poids, œdème;
<u>Appareil locomoteur</u> :	arthrite/arthralgie, douleur musculosquelettique, myalgie;
<u>Système nerveux</u> :	agitation, amnésie, apathie, confusion, étourdissements, syncope, hallucinations, aggravation de l'hostilité, baisse de la libido, dépression, hémiplégie, insomnie, somnolence, troubles de la pensée, anxiété, nervosité, parés-thésie;
<u>Appareil respiratoire</u> :	asthme, bronchite, augmentation de la toux, dyspnée, hémoptysie, hoquet, inflammation/infection des voies respiratoires supérieures, pneumonie, épistaxis;
<u>Peau et annexes cutanées</u> :	acné, prurit, éruptions cutanées, urticaire, alopecie;
<u>Organes des sens</u> :	vision trouble, douleur oculaire, lacune du champ visuel, acouphènes, troubles ophtalmologiques, troubles auriculaires, surdité, otite moyenne, altération du goût;
<u>Appareil génito-urinaire</u> :	menstruation irrégulière, albuminurie, augmentation du volume des seins/gynécomastie, sensibilité mammaire, glycosurie, impuissance, calculs rénaux, hématurie, besoin impérieux d'uriner.

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Les effets secondaires suivants, mentionnés dans la monographie de la clarithromycine, sont énumérés ici à titre d'information :

La majorité des effets secondaires observés au cours d'études cliniques portant sur 3 563 patients traités à l'aide de BIAXIN BID étaient de nature légère et transitoire. Moins de 3 % des patients adultes ne présentant pas d'infections mycobactériennes ont abandonné le traitement à cause d'effets secondaires dus au médicament.

On a signalé les effets secondaires suivants au cours des études cliniques ou dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation :

Organisme entier : céphalées (2 %), asthénie, infection, douleurs au dos, douleurs et douleurs thoraciques;

Appareil cardiovasculaire : comme avec les autres macrolides, on a signalé en de rares occasions les effets suivants : prolongation de l'intervalle QT, tachycardie ventriculaire et torsades de pointe;

Appareil digestif : nausées (4 %), diarrhée (3 %), douleurs abdominales (2 %), dyspepsie (2 %), vomissements (1 %), constipation, flatulence, xérostomie (sécheresse de la bouche), glossite, stomatite, troubles gastro-intestinaux, anorexie, candidose buccale, décoloration de la langue, hépatomégalie et colite pseudo-membraneuse. On a signalé des cas de décoloration des dents chez des patients ayant pris BIAXIN BID. Cette décoloration est habituellement réversible après un nettoyage des dents par un professionnel.

Comme c'est le cas d'autres macrolides, BIAXIN BID a, en de rares occasions, entraîné des cas de dysfonctionnement hépatique, notamment : augmentation des taux d'enzymes hépatiques et hépatite hépatocellulaire et (ou) hépatite cholestatique, avec ou sans ictère. Ce dysfonctionnement peut être grave et est habituellement réversible. En de très rares occasions, une insuffisance hépatique mortelle a été signalée et a été habituellement associée à des maladies sous-jacentes graves et (ou) à la prise de médicaments concomitants.

Troubles métaboliques : On a signalé, en de rares occasions, des cas d'hypoglycémie, dont certains sont survenus chez des patients qui prenaient en même temps des hypoglycémifiants oraux ou de l'insuline.

<u>Système nerveux</u> :	étourdissements, vertiges, acouphènes, nervosité, anxiété, insomnie, cauchemars, somnolence, dépression, confusion, désorientation, dépersonnalisation, hallucinations et psychose;
<u>Appareil respiratoire</u> :	rhinite, intensification de la toux, dyspnée, pharyngite et asthme;
<u>Peau et annexes cutanées</u> :	prurit, éruption cutanée, hypersudation; des réactions allergiques, s'échelonnant de l'urticaire et des éruptions cutanées légères à l'anaphylaxie et au syndrome de Stevens-Johnson, se sont produites à la suite de l'administration de clarithromycine par voie orale.
<u>Organes des sens</u> :	dysgueusie (altération du goût) (2 %), troubles auditifs, vue anormale et conjonctivite. On a signalé des cas de perte de l'ouïe, habituellement réversible après la cessation du traitement, chez les patients recevant la clarithromycine. De plus, on a signalé des cas d'altération de l'odorat, généralement en association avec l'altération ou une perte du goût.
<u>Appareil génito-urinaire</u> :	hématurie, candidose vaginale, vaginite et dysménorrhée;
<u>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</u> :	hyperéosinophilie, anémie, leucopénie et thrombocythémie. On a signalé des cas isolés de thrombocytopenie.

Divers

On a signalé à l'occasion des effets secondaires sur le système nerveux central (y compris des convulsions) avec l'administration d'un autre macrolide, l'érythromycine.

Dans des études portant sur des adultes souffrant de pneumonie où l'on a comparé la clarithromycine à l'érythromycine base ou au stéarate d'érythromycine, il y avait un nombre significativement moindre d'effets secondaires sur le tractus digestif chez les patients qui avaient reçu de la clarithromycine.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Comme avec d'autres pénicillines, on peut s'attendre que des effets secondaires soient liés à des phénomènes de sensibilité. Ces effets sont plus susceptibles de survenir chez les patients qui ont des

antécédents d'hypersensibilité aux pénicillines et aux céphalosporines et des antécédents d'allergies, d'asthme, de rhume des foins ou d'urticaire.

Les effets secondaires suivants ont été signalés en association avec l'utilisation de l'amoxicilline.

Gastro-intestinaux : nausées, vomissements et diarrhée.

Hypersensibilité : Des éruptions cutanées et de l'urticaire ont été signalés fréquemment. Quelques cas de dermatite exfoliative et d'érythème multiforme ont également été signalés. L'anaphylaxie est l'effet secondaire le plus grave ayant été signalé et a habituellement été associé à l'utilisation de la forme parentérale.

REMARQUE : L'urticaire, les autres éruptions cutanées et les réactions s'apparentant à la maladie sérique peuvent être maîtrisées par la prise d'antihistaminiques et, si nécessaire, de corticostéroïdes généraux. Peu importe le moment de l'apparition de ces réactions, l'amoxicilline (trihydrate d'amoxicilline) doit être interrompue à moins que, de l'avis du médecin, le trouble traité puisse mettre la vie du patient en danger et n'être maîtrisé que par l'administration d'amoxicilline. Les réactions anaphylactiques graves nécessitent l'utilisation immédiate d'épinéphrine, d'oxygène et de stéroïdes intraveineux.

Foie : Une élévation modérée de la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (AST ou SGOT) a été notée, particulièrement chez les nourrissons, mais la signification de cette observation est inconnue. Une augmentation transitoire de la phosphatase alcaline sérique et de la déshydrogénase lactique a également été notée, mais les concentrations sont revenues aux valeurs normales après l'interruption du traitement à l'amoxicilline.

Systèmes hématologique et lymphatique : On a rapporté des cas d'anémie, de thrombocytopénie, de purpura thrombocytopénique, d'éosinophilie, de leucopénie, de neutropénie et d'agranulocytose durant le traitement aux pénicillines. Ces

réactions sont habituellement réversibles lorsque le traitement est interrompu et sont considérées comme des phénomènes d'hypersensibilité.

Appareil digestif :

Glossite, langue noire pileuse et stomatite.

Système nerveux :

Comme avec d'autres pénicillines, la toxicité aiguë et chronique n'est pas un problème clinique. À des doses extrêmement élevées, des cas de convulsions peuvent survenir. Lorsque la pénicilline atteint des concentrations élevées dans le liquide céphalo-rachidien, on peut observer des symptômes de neurotoxicité tels que la myoclonie, des crises convulsives ainsi que des altérations de l'état de conscience. À moins que l'administration du médicament ne cesse, ou que sa dose ne soit réduite, ce syndrome peut conduire au coma et à la mort. Bien que les pénicillines ne traversent habituellement pas la barrière hémato-encéphalique de façon importante, l'administration de doses massives (soit plusieurs grammes par jour) chez des patients âgés, ainsi que chez des patients atteints de méningite ou d'insuffisance rénale peut provoquer l'apparition des réactions toxiques décrites plus haut.

Anomalies des paramètres sanguins et de la biochimie du sang

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

La mesure des taux de SGOT (AST) et de SGPT (ALT) dans le cadre d'études comparatives avec placebo a permis de conclure que 0,4 % (4/978) des patients ayant reçu le placebo et 0,3 % (11/2677) des patients ayant reçu le lansoprazole ont présenté des augmentations enzymatiques dépassant de plus de trois fois la limite supérieure de la plage normale à la dernière visite de l'étude. Aucun des patients ayant pris le lansoprazole n'a fait état d'ictère au cours de l'étude.

Pour de plus amples renseignements concernant les changements des valeurs de laboratoire avec la clarithromycine ou l'amoxicilline, voir leurs monographies respectives, à la section **EFFETS SECONDAIRES**.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

De plus, les épreuves de laboratoire où la modification des résultats peut avoir une importance clinique sont les suivantes :

Fonction hépatique : élévation de l'ALT (SGPT) < 1 %, de l'AST (SGOT) < 1 %, de la GGT < 1 %, de la phosphatase alcaline < 1 %, de la LDH < 1 % et de la bilirubine totale < 1 %.

Système hématologique : réduction de la numération leucocytaire (< 1 %) et prolongation du temps de prothrombine (1 %).

Fonction rénale : élévation de l'azote uréique du sang (4 %) et de la créatinine sérique (< 1 %).

Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

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

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Organisme entier : réactions d'hypersensibilité, y compris l'anaphylaxie. Appareil digestif : colite, hépatotoxicité, pancréatite, vomissements. Système hématologique et lymphatique : agranulocytose, anémie aplasique, anémie hémolytique, leucopénie, neutropénie, pancytopenie, thrombocytopenie et purpura thrombocytopenique thrombotique. Appareil locomoteur : myosite. Peau et annexes cutanées : réactions dermatologiques graves, y compris les suivantes : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (dont certaines ont entraîné le décès). Organes des sens : troubles de l'élocution. Appareil génito-urinaire : rétention urinaire, néphrite interstitielle.

Par suite de l'exposition à PREVACID d'environ 240 millions de patients à l'échelle mondiale (dans le cadre à la fois de la pharmacovigilance postcommercialisation et des études cliniques), les effets secondaires ophtalmiques le plus souvent signalés sont l'amblyopie (13 cas) et la vision trouble (67 cas) d'après la terminologie MedDRA. Tous les 13 cas d'amblyopie ont été signalés en utilisant le mot ou l'expression « vision trouble ou brouillée ». Seulement 2 de ces 13 cas ont été considérés comme étant graves, et tous deux sont issus de déclarations étrangères comportant que très peu de détails. Parmi les 67 cas de « vision trouble » qui ont été signalés, 10 ont été jugés comme étant graves et pourraient être associés à une névrite ou à une neuropathie optique, qu'on croie ou non liés à la prise du médicament. Dans 2 de ces 10 cas, l'un des ophtalmologistes qui les ont évalués a proposé un diagnostic de neuropathie optique ischémique antérieure (NOIA). De ces 10 cas, 8 proviennent de déclarations étrangères. Seulement 2 cas graves provenant de déclarations faites aux États-Unis impliquent un rapport de vision trouble. Tous deux ont été déclarés par des consommateurs et ne comportent aucune information détaillée. Aucun médecin n'a évalué la relation possible de cause à effet dans ces deux cas.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

La liste suivante des effets secondaires est une liste des effets secondaires signalés pendant la pharmacovigilance postcommercialisation et les études cliniques postcommercialisation pour toutes les formulations de la clarithromycine.

Tableau 4	
Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation	
Système organique	Effet secondaire
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Leucopénie
	Thrombocytopénie
Investigations	Prolongation de l'intervalle QT
	Tachycardie ventriculaire
Troubles cardiaques	Torsades de pointe
Troubles gastro-intestinaux	Dyspepsie
	Vomissements
	Glossite
	Stomatite
Infections et infestations	Candidose
Troubles gastro-intestinaux	Coloration anormale de la langue
	Coloration anormale des dents
	Pancréatite
Troubles hépatobiliaires	Dysfonctionnement hépatique
	Hépatite
	Hépatite cholestatique
	Insuffisance hépatique
	Jaunisse
Investigations	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie

Tableau 4
Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation

Système organique	Effet secondaire
Troubles du système nerveux	Étourdissements
	Vertiges
	Altération de l'odorat
	Convulsions
Troubles psychiatriques	Anxiété
	Insomnie
	Cauchemars
	Confusion
	Désorientation
	Hallucination
	Psychose
	Dépersonnalisation
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Urticaire
	Éruptions cutanées légères
	Syndrome de Stevens-Johnson
	Nécrolyse épidermique toxique
Troubles du système immunitaire	Anaphylaxie
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Acouphène
	Perte de l'ouïe
Troubles rénaux et urinaires	Néphrite interstitielle

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant entraîner des conséquences graves

- La clarithromycine est contre-indiquée en association avec l'astémizole, le cisapride, le pimozide, la terfénadine, l'ergotamine ou la dihydroergotamine. (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- La clarithromycine inhibe l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'administration concomitante de clarithromycine et de médicaments métabolisés par cette isoenzyme (ou ce système enzymatique) peut causer une élévation des concentrations plasmatiques des médicaments administrés en concomitance et entraîner des problèmes d'innocuité cliniquement significatifs.

Aperçu

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

L'emploi du lansoprazole occasionne une inhibition importante et de longue durée de la sécrétion d'acide gastrique; aussi, il est possible en théorie que ce produit nuise à l'absorption de médicaments dont la biodisponibilité dépend étroitement du pH gastrique (p. ex., le kétoconazole, les esters de l'ampicilline, les sels de fer et la digoxine). Le lansoprazole réduit considérablement les concentrations plasmatiques générales de l'atazanavir, inhibiteur de la protéase du VIH, dont l'absorption nécessite la présence d'acide gastrique, et peut donc provoquer une diminution de l'effet thérapeutique de l'atazanavir et entraîner une résistance du VIH. Par conséquent, le lansoprazole ne doit pas être administré avec de l'atazanavir. Il semble s'agir d'un effet de classe. Il est possible en théorie que le lansoprazole nuise à l'absorption d'autres 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).

Dans une étude menée chez des sujets sains, l'administration d'une dose unique ou de doses multiples de 60 mg de lansoprazole n'a pas entraîné de modification du comportement pharmacocinétique des énantiomères de la warfarine ni du temps de prothrombine. Cependant, on a signalé des cas d'augmentation du rapport international normalisé (RIN) et du temps de prothrombine chez des patients qui avaient reçu des inhibiteurs de la pompe à protons, dont le

lansoprazole, avec de la warfarine. Une augmentation du RIN et du temps de prothrombine peut causer des saignements anormaux, voire la mort. Il peut être nécessaire d'effectuer la surveillance des patients qui prennent des inhibiteurs de la pompe à protons avec de la warfarine pour déceler une augmentation du RIN ou du temps de prothrombine.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

De nombreuses catégories de médicaments sont métabolisées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 du foie et de l'intestin. Certains médicaments inhibent cette enzyme, alors que d'autres l'induisent. L'administration concomitante de ces médicaments peut donc influencer sur leur métabolisme respectif. Dans certains cas, les concentrations sériques du médicament peuvent augmenter, et dans d'autres, elles peuvent diminuer. Il faut donc faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de ces médicaments.

On a établi que la clarithromycine inhibe l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les concentrations sanguines des médicaments qui sont aussi métabolisés par cette enzyme peuvent par conséquent être élevées ou prolongées lorsqu'on les administre avec la clarithromycine. Il faut donc surveiller de près les concentrations sériques de ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

L'administration simultanée de lansoprazole et de théophylline (CYP1A2, CYP3A) occasionne une légère augmentation (10 %) de la clairance de la théophylline, mais il est peu probable que cet effet ait des conséquences cliniques. Néanmoins, il se peut que, dans certains cas, on doive adapter la posologie de la théophylline au début ou à l'arrêt d'un traitement par le lansoprazole afin d'obtenir un taux sanguin de théophylline cliniquement efficace.

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

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Une liste des interactions médicamenteuses qui ont été signalées entre la clarithromycine (ou autres macrolides), d'une part, et d'autres médicaments ou d'autres catégories de médicaments, d'autre part

est présentée au **tableau 5**. Comme la clarithromycine et l'oméprazole, la plupart des médicaments qui suivent sont métabolisés par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450.

D'autres mécanismes, comme les effets sur l'absorption, peuvent également être responsables d'interactions entre certains médicaments, y compris la digoxine et la clarithromycine.

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont classés d'après des études de cas, des études cliniques ou des interactions potentielles en raison du mécanisme d'interaction attendu.

Tableau 5			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Astémizole / terfénadine	ÉC	↑ des concentrations du métabolite acide de la terfénadine ↑ de l'intervalle QT	On a signalé que les macrolides modifient le métabolisme de la terfénadine, ce qui se traduit par une augmentation des concentrations sériques de la terfénadine, augmentation qui a parfois été associée à des arythmies, comme la prolongation de l'intervalle QT, la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointe (voir CONTRE-INDICATIONS). Dans une étude portant sur 14 volontaires sains, l'administration concomitante de BIAXIN BID en comprimés et de terfénadine a donné lieu à des concentrations sériques du métabolite acide de la terfénadine, MDL 16 455, deux à trois fois supérieures et à une prolongation de l'intervalle QT. Des effets semblables ont été observés au moment de l'administration concomitante d'astémizole et d'autres macrolides.
Carbamazépine	É	↑ des concentrations de la carbamazépine	On a signalé que l'administration de clarithromycine à des patients qui reçoivent de la carbamazépine a provoqué la hausse des concentrations de cette dernière. Il faudra peut-être surveiller les concentrations sanguines de la carbamazépine.
Cisapride / pimozide	É	↑ des concentrations de cisapride ↑ des concentrations de la pimozide	Des patients recevant la clarithromycine et le cisapride en association ont présenté des concentrations élevées de cisapride, ce qui peut entraîner les symptômes suivants : prolongation de l'intervalle QT et arythmies, comme la tachycardie ventriculaire, la fibrillation ventriculaire et les torsades de pointe. Des effets semblables ont été signalés chez des patients recevant la clarithromycine et le pimozide en association (voir CONTRE-INDICATIONS).

Tableau 5			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Colchicine	É	Toxicité potentielle à la colchicine	La colchicine est un substrat pour l'isoenzyme CYP3A et le transporteur d'efflux, les P-glycoprotéines (Pgp). La clarithromycine et autres macrolides sont connus pour inhiber l'isoenzyme CYP3A et les Pgp. Lorsque la clarithromycine et la colchicine sont administrées en concomitance, l'inhibition des Pgp et/ou de l'isoenzyme CYP3A par la clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à la colchicine. Il faut surveiller l'état des patients pour déceler des symptômes de toxicité à la colchicine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Généralités et EFFETS SECONDAIRES).
Cyclosporine	É	↑ des concentrations de cyclosporine	On a signalé des élévations des concentrations sériques de cyclosporine lorsque ce médicament est administré de façon concomitante avec la clarithromycine. On doit donc surveiller de près les concentrations de cyclosporine et modifier la posologie au besoin. On doit en outre surveiller l'apparition de signes d'intoxication à la cyclosporine chez les patients.
Didanosine	ÉC	Aucune modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez des patients infectés par le VIH (n = 12)	L'administration concomitante de BIAXIN BID en comprimés et de didanosine à 12 adultes infectés par le VIH n'a entraîné aucune modification statistiquement significative de la pharmacocinétique de la didanosine.
Digoxine	É	↑ des concentrations de digoxine	On a constaté une augmentation des concentrations sériques de digoxine chez des patients recevant à la fois BIAXIN BID en comprimés et de la digoxine. Selon des rapports postcommercialisation, certains patients ont présenté des signes cliniques apparentés à la toxicité par la digoxine, y compris des arythmies. Il faut surveiller de près les concentrations sériques de digoxine chez les patients qui reçoivent la digoxine et la clarithromycine en concomitance.
Disopyramide / quinidine	É	↑ des concentrations de disopyramide, qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT (rarement signalés) Torsades de pointe	On a signalé, mais de façon peu fréquente, une élévation des concentrations plasmatiques de disopyramide, ce qui a eu pour effet de provoquer la fibrillation ventriculaire et de prolonger l'intervalle QT, lorsque l'on administre ce médicament avec la clarithromycine. Dans le cadre de la pharmacovigilance postcommercialisation, on a signalé des cas de torsades de pointe lors de la prise concomitante de clarithromycine et de quinidine ou de disopyramide. Il faut surveiller les concentrations sériques de ces médicaments durant l'administration de la clarithromycine.

Tableau 5

Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Ergotamine / dihydroergotamine	É	Réactions ischémiques potentielles Toxicité potentielle par l'ergot	On a signalé que des réactions ischémiques peuvent se produire lorsque la clarithromycine est administrée concurremment à des médicaments renfermant de l'ergotamine. La prise concomitante de clarithromycine et d'alcaloïdes de l'ergot a été associée, chez certains patients, à une intoxication aiguë par l'ergot caractérisée par des vasospasmes périphériques graves et une dysesthésie. (voir CONTRE-INDICATIONS).
Fluconazole	ÉC	↑ de la C _{min} et de l'ASC de la clarithromycine	L'administration concomitante de fluconazole à 200 mg q.d. et de clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. à 21 volontaires sains a fait augmenter la C _{min} moyenne et l'ASC de la clarithromycine à l'état d'équilibre de 33 et de 18 %, respectivement. L'administration concomitante de fluconazole n'a pas influé de façon significative sur les concentrations de 14-OH-clarithromycine à l'état d'équilibre.
Lansoprazole / oméprazole	ÉC	Légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine ↑ de la C _{max} et de l'ASC ₀₋₂₄ de l'oméprazole ↑ des concentrations de clarithromycine	D'après une étude, l'administration concomitante de clarithromycine et de lansoprazole a entraîné de légers changements des concentrations sériques de lansoprazole et de 14-OH-clarithromycine. Cependant, ces données ne commandent pas la modification de la posologie. On a donné de la clarithromycine à 500 mg t.i.d. en association avec l'oméprazole à 40 mg q.d. à des sujets en bonne santé. Les concentrations plasmatiques de l'oméprazole à l'état d'équilibre ont augmenté (ainsi la C _{max} , l'ASC ₀₋₂₄ et la T _{1/2} ont augmenté de 30, de 89 et de 34 %, respectivement) par suite de l'administration concomitante avec la clarithromycine. Le pH gastrique moyen sur 24 heures était de 5,2 lorsque l'oméprazole était administré seul et de 5,7 lorsque ce médicament était administré avec la clarithromycine. L'administration de l'oméprazole fait augmenter, quoique dans une moindre mesure, les concentrations sériques de clarithromycine. L'administration de l'oméprazole fait également augmenter les concentrations de clarithromycine dans les tissus et le mucus.
Lovastatine / simvastatine	É	Rares cas de rhabdomyolyse	On a signalé de rares cas de rhabdomyolyse par suite de l'administration concomitante de clarithromycine et de lovastatine ou de simvastatine, deux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
Atorvastatine	É		L'utilisation concomitante d'atorvastatine et de clarithromycine peut entraîner une exposition accrue à l'atorvastatine et une augmentation du risque de rhabdomyolyse.

Tableau 5			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Midazolam / triazolam	É	↓ de la clairance du midazolam et du triazolam	On a signalé que la clarithromycine réduit la clairance du midazolam et du triazolam et peut, par conséquent, accentuer les effets pharmacologiques de ces médicaments.
Rifabutine / rifampine	É	↓ des concentrations de clarithromycine ↑ des concentrations de rifabutine	L'administration concomitante de rifabutine ou de rifampine et de clarithromycine a entraîné une diminution des concentrations de clarithromycine. D'après certains rapports, la clarithromycine fait augmenter les concentrations sériques et tissulaires de rifabutine et peut ainsi augmenter le risque de toxicité.
Ritonavir/ indinavir	ÉC	↑ de la C _{max} , de la C _{min} , et de l'ASC de la clarithromycine ↑ de l'ASC de l'indinavir ↑ de l'ASC de la clarithromycine	Une étude de pharmacocinétique montre que l'administration concomitante de ritonavir à 200 mg aux huit heures et de clarithromycine à 500 mg aux 12 heures a entraîné une inhibition marquée du métabolisme de la clarithromycine; ainsi, la C _{max} de la clarithromycine a augmenté de 31 %, la C _{min} de 182 % et l'ASC de 77 %. On a également noté une inhibition presque complète de la formation du métabolite 14-[R]-hydroxy-clarithromycine. Étant donné la large fenêtre thérapeutique de la clarithromycine, il ne devrait pas être nécessaire de réduire la posologie chez les patients ayant une fonction rénale normale. Toutefois, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, il faut envisager d'adapter la posologie de la façon suivante : si la Cl _{CR} est de 30 à 60 mL/min, il faut réduire la dose de 50 %; si elle est < 30 mL/min, il faut la réduire de 75 %. On ne doit pas administrer de doses de clarithromycine supérieures à 1 g/jour avec le ritonavir. Une étude a permis de montrer que l'administration concomitante de clarithromycine et d'indinavir entraînait une interaction métabolique; en effet, l'ASC de la clarithromycine a augmenté de 53 % et celle de l'indinavir de 20 %; toutefois, les écarts d'une personne à l'autre étaient importants. Il n'est pas nécessaire de modifier la dose lorsque la fonction rénale est normale.
Tacrolimus	P	↑ potentielle des concentrations de tacrolimus	L'administration concomitante de tacrolimus et de clarithromycine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de tacrolimus et des risques de toxicité.
Théophylline	P	↑ potentielle des concentrations de la théophylline	L'administration de la clarithromycine à des patients qui reçoivent de la théophylline peut être associée à une augmentation des concentrations sériques de cette dernière. On doit envisager la surveillance des concentrations sériques de théophylline chez les patients qui en reçoivent de fortes doses ou chez qui les concentrations au début du traitement sont à la limite supérieure des concentrations thérapeutiques.

Tableau 5			
Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Clarithromycine	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Warfarine / acénocoumarol	É	↑ de l'effet anticoagulant	Des rapports indiquent que l'administration concomitante de clarithromycine et d'anticoagulants oraux augmente l'effet anticoagulant de ces derniers. On doit donc surveiller étroitement les paramètres de la coagulation. Il peut en outre être nécessaire de modifier la dose des anticoagulants. On a également signalé que la clarithromycine augmente l'effet anticoagulant de l'acénocoumarol.
Zidovudine	É	↓ potentielle des concentrations de zidovudine	L'administration orale simultanée de BIAXIN BID en comprimés et de zidovudine à des adultes infectés par le VIH peut abaisser les concentrations de zidovudine à l'état d'équilibre. La clarithromycine semble nuire à l'absorption de la zidovudine administrée concurremment par voie orale; on peut en grande partie éviter cette interaction en échelonnant les prises de clarithromycine et de zidovudine.
Autres / médicaments métabolisés par le cytochrome P450	É/P	Variations potentielles des concentrations sériques	On a signalé des interactions lorsque l'érythromycine et (ou) la clarithromycine étaient administrés en même temps que des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 comme l'alfentanil, l'alprazolam, la bromocriptine, le cilostazol, l'hexobarbital, la méthylprednisolone, la phénytoïne, le sildénafil, le valproate ou la vinblastine. On doit surveiller étroitement les concentrations sériques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 si l'on donne de l'érythromycine ou de la clarithromycine en même temps.
Légende : É = Étude de cas; EC = Étude clinique; P = Potentielle			
Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.			

Interactions médicament-aliment

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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, et avant un autre repas dans la journée.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés) peut être administré avec ou sans nourriture.

Interactions médicament- plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Il n'est pas nécessaire de modifier le schéma posologique initial chez le patient atteint d'insuffisance hépatique légère ou modérée, mais on ne doit pas administrer de doses supérieures à 30 mg par jour au patient atteint d'une insuffisance modérée, à moins que des indications cliniques ne rendent cette mesure obligatoire. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Foie/voies biliaires/pancréas** et **Reins**)

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

Chez l'adulte, la posologie orale recommandée s'établit à 30 mg de lansoprazole, à 500 mg de clarithromycine et à 1 g d'amoxicilline, les trois médicaments étant administrés deux fois par jour pendant 7, 10 ou 14 jours (voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**). Les doses quotidiennes doivent être prises avant les repas.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) doit être pris chaque jour avant le petit déjeuner. Dans les cas où le médicament est prescrit deux fois par jour, il doit être pris avant le petit déjeuner et avant un autre repas dans la journée. PREVACID en capsules à libération prolongée **NE DOIT PAS ÊTRE CROQUÉ NI ÉCRASÉ.**

Insuffisance hépatique

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

Dans les cas d'insuffisance hépatique sans insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie de la clarithromycine.

Insuffisance rénale

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Aucune modification de la posologie du lansoprazole n'est nécessaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Reins**.

Gériatrie

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

Emploi simultané d'antiacides

L'administration simultanée de 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 lansoprazole. On peut utiliser des antiacides en même temps que le lansoprazole, au besoin. S'il faut administrer du sucralfate pendant le traitement par le lansoprazole, on doit prendre le lansoprazole au moins 30 minutes avant le sucralfate (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE; Absorption avec la prise d'antiacides**). Dans le cadre d'études cliniques, l'administration concomitante d'antiacides et de lansoprazole en capsules à libération prolongée n'a pas influé sur l'effet de ce dernier produit.

Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose de clarithromycine, il doit la prendre dès que possible, puis suivre la posologie normale. Le patient ne doit pas prendre deux doses à la fois.

Administration

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) doit être pris chaque jour avant le petit déjeuner. Dans les cas où le médicament est prescrit deux fois par jour, il doit être pris avant le petit déjeuner et avant un autre repas dans la journée. PREVACID en capsules à libération prolongée NE DOIT PAS ÊTRE CROQUÉ NI ÉCRASÉ.

SURDOSAGE

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

En cas de surdosage, les patients doivent communiquer avec un médecin ou un centre anti-poisons ou se rendre dans une salle d'urgence. Les caractéristiques pharmacologiques et les données existantes ne nous permettent pas de croire que l'association des médicaments contenus dans l'emballage Hp-PAC serait plus toxique que ces médicaments pris individuellement.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

Des doses orales allant jusqu'à 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.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Le traitement du surdosage n'est nécessaire que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave, puisque les patients qui possèdent une fonction rénale normale éliminent les pénicillines rapidement. L'hémodialyse est donc la principale forme de traitement.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) inhibe l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase (pompe à protons) qui catalyse l'échange des ions H^+ et K^+ . Ce produit inhibe efficacement la sécrétion acide basale ainsi que la sécrétion acide stimulée.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Pharmacodynamique

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

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

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

Pharmacocinétique

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

On n'a pas étudié la pharmacocinétique des trois médicaments que renferme l'emballage Hp-PAC[®] (PREVACID[®] en capsules, clarithromycine en comprimés et amoxicilline en capsules) lorsqu'ils sont administrés en concomitance. Les études n'ont montré aucune interaction significative sur le plan clinique entre PREVACID et l'amoxicilline ou entre PREVACID et la clarithromycine lorsque ces médicaments sont administrés ensemble. On ne dispose pas de données sur les concentrations dans la muqueuse gastrique de PREVACID, d'amoxicilline ou de clarithromycine après l'administration concomitante de ces produits. Les données sur la pharmacocinétique générale présentées ci-dessous se fondent sur des études réalisées sur chacun des produits administré seul.

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

Le **tableau 6** résume la valeur des paramètres pharmacocinétiques (T_{max} , $t_{1/2}$, ASC et C_{max}) du lansoprazole administré en capsules à libération prolongée à des sujets sains (voir **PHARMACOLOGIE** pour connaître le résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal).

Tableau 6				
Valeurs des paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole en capsules à libération prolongée : données regroupées tirées d'études de phase I				
Paramètre	T_{max} (h)	T_½ (h)	ASC[#] (ng·h/mL)	C_{max}[#] (ng/mL)
Moyenne	1,68	1,53	2 133	824
Médiane	1,50	1,24	1 644	770
ÉT	0,80	1,01	1 797	419
% CV	47,71	65,92	84,28	50,81
Min.	0,50	0,39	213	27
Max.	6,00	8,50	14 203	2 440
N [@]	345	285	513	515

[#] Normalisée à la dose de 30 mg.
[@] Nombre de doses administrées par paramètre étudié.
CV = coefficient de variation

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés est présenté au **tableau 7**. Pour plus de renseignements, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE** dans la Partie II de la monographie de produit.

Tableau 7				
Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de la clarithromycine après l'administration de clarithromycine en comprimés enrobés				
	C_{max} (mg/L)	T_{max} (h)	t_½ (h)	ASC_{0-t} (mg·h/L)
Dose unique*				
250 mg Moyenne	1	1,5	2,7	5,47
500 mg Moyenne	1,77	2,2	--	11,66
Doses multiples**				
250 mg 2 f.p.j. Moyenne	1	--	3 à 4	6,34
500 mg 2 f.p.j. Moyenne	3,38	2,1	5 à 7	44,19

* Dose unique (voir les tableaux 60 et 61)
** Doses multiples (voir les tableaux 54 et 61)

Absorption :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

L'absorption du lansoprazole est rapide, comme en témoigne le délai moyen d'obtention du pic plasmatique (T_{max}) d'environ 1,7 heure. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps écoulé (ASC) du lansoprazole sont à

peu près proportionnelles à la dose administrée pour la gamme posologique étudiée (limite supérieure de 60 mg).

Absorption avec la prise de nourriture

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

Absorption avec la prise d'antiacides

L'administration simultanée de lansoprazole en capsules à libération prolongée et 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 lansoprazole.

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

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

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

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

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

Association clarithromycine et oméprazole. L'association clarithromycine à 500 mg t.i.d. et oméprazole à 40 mg une fois par jour a été étudiée chez des volontaires adultes en bonne santé et à jeun. Lorsque la clarithromycine a été administrée seule à raison de 500 mg toutes les huit heures, le pic moyen (C_{max}) à l'état d'équilibre était d'environ 3,8 mcg/mL, et le creux moyen (C_{min}) était d'environ 1,8 mcg/mL. L'aire sous la courbe (ASC_{0-8}) moyenne de la clarithromycine était de 22,9 mcg•h/mL. Le T_{max} et la demi-vie étaient de 2,1 heures et de 5,3 heures, respectivement, lorsque la clarithromycine était administrée à raison de 500 mg t.i.d. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, on a observé une augmentation de la demi-vie et de l' ASC_{0-24} de l'oméprazole. Chez tous les sujets confondus, l' ASC_{0-24} moyenne de l'oméprazole était supérieure de 89 %, tandis que la moyenne harmonique de la demi-vie de l'oméprazole était supérieure de 34 % par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'oméprazole était administré seul. Lorsque la clarithromycine a été administrée avec l'oméprazole, les C_{max} , C_{min} et ASC_{0-8} de la clarithromycine à l'état d'équilibre étaient augmentées de 10, de 27 et de 15 %, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues lorsque la clarithromycine était administrée avec un placebo.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

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

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

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

Distribution :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

La clarithromycine se distribue facilement dans les tissus et liquides organiques et donne des concentrations tissulaires supérieures aux concentrations sériques. Le **tableau 8** présente des exemples de concentrations tissulaires et sériques.

Tableau 8 Concentrations tissulaires et sériques représentatives de la clarithromycine après l'administration de 250 mg 2 f.p.j. de clarithromycine en comprimés enrobés		
Tissu	Concentrations	
	Tissulaires (mcg/g)	Sériques (mg/L)
Amygdales	1,6	0,8
Poumons	8,8	1,7
Leucocytes*	9,2	1,0

* Données in vitro

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Elle diffuse facilement dans la plupart des tissus et liquides organiques, à l'exception du cerveau et du liquide céphalo-rachidien, sauf lorsqu'il y a inflammation des méninges. L'amoxicilline n'est pas hautement liée aux protéines. Dans le sérum, elle se lie aux protéines dans une proportion d'environ 20 % comparativement à 60 % pour la pénicilline G.

Métabolisme :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Le lansoprazole subit un important métabolisme dans le foie. On a trouvé deux métabolites en quantités mesurables dans le plasma, les dérivés hydroxylés sulfinyle et sulfone. Les propriétés antisécrétoires de ces métabolites sont très faibles, voire nulles. On pense que le lansoprazole est transformé dans les canalicules des cellules pariétales en deux métabolites actifs capables d'inhiber la sécrétion acide dépendante de l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase, mais ces métabolites n'entrent pas dans la circulation générale. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique entraînée par le produit; la demi-vie d'élimination plasmatique est de moins de deux heures, tandis que l'effet antisécrétoire dure plus de 24 heures.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Excrétion :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

La plus grande partie de l'amoxicilline est éliminée dans l'urine sous forme inchangée; l'élimination de l'amoxicilline peut être retardée si l'on administre le probénécide en concomitance.

Environ 60 % de la dose administrée par voie orale est éliminée dans l'urine dans les six à huit heures.

Populations particulières et états pathologiques

Enfants :

Hp-PAC – Trithérapie : PREVACID/clarithromycine/amoxicilline

L'innocuité et l'efficacité de Hp-PAC chez les enfants infectés par *H. pylori* n'ont pas été établies.

Personnes âgées :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Sexe :

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

Race :

La valeur des paramètres pharmacocinétiques colligés provenant de 12 études de phase I (n = 513) menées aux États-Unis sur le lansoprazole administré par voie orale a été comparée à la valeur moyenne des paramètres pharmacocinétiques tirée de deux études menées en Asie (n = 20). L'ASC moyenne du lansoprazole chez les sujets asiatiques est approximativement le double de celle des

données américaines colligées; cela dit, la variabilité interindividuelle est élevée. Les valeurs de la C_{\max} sont comparables.

Insuffisance hépatique :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Les concentrations de clarithromycine à l'état d'équilibre chez les sujets présentant une insuffisance hépatique ne différaient pas de celles que l'on observe chez les sujets normaux; toutefois, la concentration de 14-OH-clarithromycine était inférieure chez les insuffisants hépatiques. Cette baisse était au moins partiellement contrebalancée par une augmentation de la clairance rénale de la clarithromycine chez ces sujets par comparaison avec les sujets sains. (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance rénale :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Les caractéristiques pharmacocinétiques de la clarithromycine étaient également modifiées chez les sujets dont la fonction rénale était insuffisante. L'élimination de la clarithromycine était affectée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Reins** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver les plaquettes alvéolées Hp-PAC entre 15 et 25 °C. Craint la lumière et l'humidité.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition

Hp-PAC - Plaquettes alvéolées pour administration quotidienne comme traitement d'éradication de *H. pylori*

Chaque plaquette alvéolée Hp-PAC (lansoprazole/clarithromycine/amoxicilline) pour administration quotidienne en trithérapie renferme les médicaments suivants :

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) :

- deux capsules de lansoprazole dosées à 30 mg faites de gélatine dure et opaque, composées d'une partie rose et d'une partie noire et gravées du logo de TAP et des mots « PREVACID 30 ».

Ingrédients médicinaux : Chaque capsule à libération prolongée contient 30 mg de lansoprazole sous la forme de granulés entérosolubles pour administration orale.

Ingrédients non médicinaux : Chaque capsule à libération prolongée PREVACID contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : polymères cellulose, dioxyde de silice colloïdal, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, amidon, talc, sphérules de sucres, saccharose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

- deux comprimés enrobés de clarithromycine dosés à 500 mg, jaune pâle, de forme ovale, avec le logo d'Abbott imprimé d'un côté.

Ingrédients médicinaux : Chaque comprimé enrobé BIAXIN BID jaune pâle, de forme ovale, avec le logo d'Abbott imprimé d'un côté renferme 500 mg de clarithromycine pour administration orale.

Ingrédients non médicinaux : Chaque comprimé BIAXIN BID de 500 mg contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : polymères cellulose, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, propylène glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitan, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline. BIAXIN BID ne contient pas de tartrazine.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules :

- quatre capsules d'amoxicilline opaques écarlates et jaunes, gravées du logo d'Abbott et du chiffre 500.

Ingrédients médicinaux : Chaque capsule d'amoxicilline renferme 500 mg de trihydrate d'amoxicilline.

Ingrédients non médicinaux : Chaque capsule d'amoxicilline de 500 mg contient aussi les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10, amidon Dry-Flo, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3, FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, gélatine, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane. Sans gluten ni tartrazine.

Les plaquettes alvéolées Hp-PAC pour administration quotidienne sont offertes en boîtes renfermant les médicaments pour sept jours de traitement.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

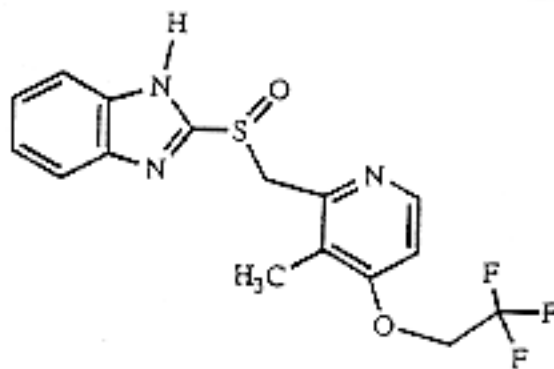
PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) :

Dénomination commune : Lansoprazole

Dénomination 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 369,37

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le lansoprazole est une poudre cristalline, inodore, de couleur blanche à brunâtre, qui fond en se décomposant à une température d'environ 166 °C. Il est très soluble dans le diméthylformamide, à peine soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le méthanol, 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.

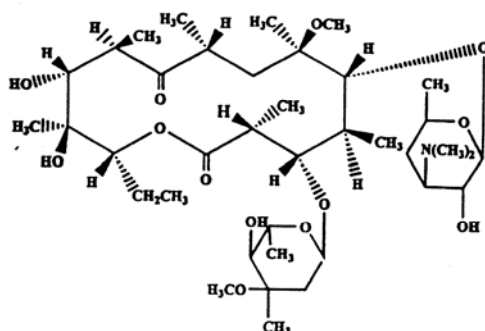
BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Dénomination commune : Clarithromycine

Dénomination chimique : (3R*, 4S*, 5S*, 6R*, 7R*, 9R*, 11R*, 12R*, 13S*, 14R*)-4-[(2,6-didésoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-14-éthyl-12,13-dihydroxy-7-méthoxy-3,5,7,9,11,13-hexaméthyl-6-[[3,4,6-tridésoxy-3-(diméthylamino)-bêta-D-xylo-hexopyranosyl]oxy]-oxacyclotétradécane-2-10-dione.

Formule moléculaire
et masse moléculaire : $C_{38}H_{69}NO_{13}$ et 747,96

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La clarithromycine est une poudre cristalline dont la couleur varie de blanc à blanc cassé. Elle est légèrement soluble dans le méthanol, l'éthanol et l'acétonitrile et presque insoluble dans l'eau. Le pK_a de la clarithromycine est de 8,48; le pH d'une boue à 0,2 % (méthanol:eau, 5:95) est de 8,8.

Le coefficient de partage de la clarithromycine dépend du pH de la phase aqueuse et de la polarité de la phase organique. Pour ce qui est de l'octanol (moment dipolaire = 0,25):eau, le coefficient de partage varie entre 5,63 et 46,0, selon que le pH de l'eau augmente de 2 à 8. Le point de fusion de la clarithromycine est d'environ 225 °C.

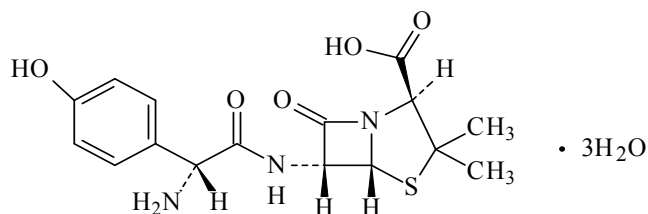
AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Dénomination commune : trihydrate d'amoxicilline

Dénomination chimique : Acide 6-[D-(-)-alpha-amino-4-hydroxyphényl-acétamido]-pénicillanique trihydraté.

Formule moléculaire
et masse moléculaire : $C_{16}H_{19}N_3O_5S \cdot 3H_2O$ et 419,5

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le trihydrate d'amoxicilline est une poudre cristalline blanche, presque sans odeur et légèrement soluble dans l'eau et le méthanol; insoluble dans les benzènes, le chloroforme et l'éther.

ÉTUDES CLINIQUES

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

Des études cliniques à double insu et à répartition aléatoire portant sur des patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) ont évalué l'efficacité du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en association avec des capsules d'amoxicilline et des comprimés de clarithromycine dans le cadre d'une trithérapie d'une durée de 14 jours ou encore l'efficacité du lansoprazole en capsules à libération prolongée administré en association avec des capsules d'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 :

Trithérapie : PREVACID à 30 mg 2 f.p.j./clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j./amoxicilline à 1 g 2 f.p.j.

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

La trithérapie a été jugée plus efficace que toutes les bithérapies possibles (**tableau 9**). On a observé que l'éradication de *H. pylori* réduit le risque de récurrence de l'ulcère duodénal.

Une étude clinique à double insu et à répartition aléatoire réalisée aux États-Unis auprès de patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal (présence d'un ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) a comparé l'efficacité du lansoprazole en

capsules à libération prolongée administré en trithérapie pendant 10 et 14 jours. Cette étude a établi que la trithérapie de 10 jours était équivalente à la trithérapie de 14 jours dans l'éradication de *H. pylori* (**tableau 9**).

Tableau 9 Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> – Trithérapie (PREVACID/clarithromycine/amoxicilline) Pourcentage de patients guéris (intervalle de confiance à 95 %) (nombre de patients)			
<i>N° de l'étude</i>	Durée	Trithérapie Analyse des patients évaluables*	Trithérapie Analyse en intention de traiter[#]
Étude n° 1 (M93-131)	14 jours	92 [†] [80,0 - 97,7] (n = 48)	86 [†] [73,3 - 93,5] (n = 55)
Étude n° 2 (M95-392)	14 jours	86 [§] [75,7 - 93,6] (n = 66)	83 [§] [72,0 - 90,8] (n = 70)
Étude n° 3 (M95-399) ⁺	14 jours	85 [77,0 - 91,0] (n = 113)	82 [73,9 - 88,1] (n = 126)
	10 jours	84 [76,0 - 89,8] (n = 123)	81 [73,9 - 87,6] (n = 135)

* D'après les patients évaluables présentant un ulcère duodénal avéré (ulcère évolutif ou antécédents d'ulcère au cours de la dernière année) et une infection à *H. pylori* au départ, d'après au moins deux examens endoscopiques positifs sur trois selon le CLOtest® (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 secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».

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

† $p < 0,05$ comparativement à PREVACID/amoxicilline et à PREVACID/clarithromycine en bithérapie.

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

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

Une étude multicentrique libre, à répartition aléatoire avec groupes parallèles réalisée au Royaume-Uni auprès de patients souffrant d'une infection à *H. pylori* et d'un ulcère duodénal (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 PREVACID/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 10**).

Tableau 10	
Résultats du test respiratoire après le traitement par population de patients	
Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> - Trithérapie (PREVACID/clarithromycine/amoxicilline)	
Population	Groupe de traitement
Étude n° 4 (GB 94/110)	LAC
<i>Patients évaluable (d'après le protocole)*</i>	
Résultats positifs n (%)	11 (9,6)
Résultats négatifs n (%)	103 (90,4)
IC à 95 % (taux d'éradication)	83,0; 94,8
<i>Patients en intention de traiter#</i>	
Résultats positifs n (%)	12 (10,3)
Résultats négatifs n (%)	104 (89,7)
IC à 95 % (taux d'éradication)	82,3; 94,3
<i>Patients en intention de traiter (pire cas)**</i>	
Résultats positifs n (%)	17 (14,0)
Résultats négatifs n (%)	104 (86,0)
IC à 95 % (taux d'éradication)	78,2; 91,4
<i>Patients en intention de traiter (meilleur cas)**</i>	
Résultats positifs n (%)	12 (9,9)
Résultats négatifs n (%)	109 (90,1)
IC à 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 <i>H. pylori</i> 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 secondaire lié à la prise du médicament à l'étude étaient inclus dans l'analyse sous la rubrique « échec du traitement ».	
** Dans le « pire cas », on assumait qu'une absence de résultats pour le test respiratoire à la visite 3 équivalait à un résultat positif (présence de l'infection à <i>H. pylori</i>), 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 <i>H. pylori</i>).	
# Les patients étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient une infection à <i>H. pylori</i> avérée au départ selon la définition déjà mentionnée et s'ils souffraient d'un ulcère duodénal avéré.	
LAC Lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j. + amoxicilline à 1 g 2 f.p.j.+ clarithromycine à 250 mg 2 f.p.j.	

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

On n'a enregistré aucune différence statistiquement significative à l'égard des taux d'éradication de *H. pylori* en fonction des paramètres pouvant avoir une influence, notamment l'état de l'ulcère duodénal au départ, la taille de l'ulcère duodénal au départ, le sexe, l'âge, la race ou le tabagisme pour ce qui est de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse en intention de traiter (toutes les données disponibles) et de l'analyse en intention de traiter modifiée (pire cas). Les taux d'éradication de *H. pylori* à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu le lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., la clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et l'amoxicilline à 1 g 2 f.p.j. sont présentés aux **tableaux 11** et **12** pour les études sur les traitements de 14 et 10 jours, respectivement, en fonction des paramètres concomitants.

Une différence significative sur le plan statistique a été notée pour ce qui est des taux de prévalence de l'ulcère en fonction de l'âge dans le cas de l'analyse des patients évaluable, de l'analyse en intention de traiter (toutes les données disponibles) et de l'analyse en intention de traiter modifiée (pire cas), les patients plus jeunes présentant des taux moins élevés de prévalence de l'ulcère que les

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

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

Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluables	Analyse en intention de traiter (toutes les données disponibles)	Analyse en intention de traiter modifiée (pire cas)
<i>État de l'ulcère duodénal au départ</i>			
Évolutif	88 % (88/100)	89 % (91/102)	83 % (91/110)
Antécédents	93 % (13/14)	93 % (14/15)	93 % (14/15)
<i>Taille de l'ulcère duodénal au départ</i>			
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)
<i>Sexe</i>			
Femmes	89 % (31/35)	89 % (32/36)	84 % (32/38)
Hommes	89 % (70/79)	90 % (73/81)	84 % (73/87)
<i>Âge</i>			
< 45 ans	87 % (46/53)	88 % (50/57)	83 % (50/60)
45 - 65 ans	92 % (43/47)	92 % (43/47)	84 % (43/51)
> 65 ans	86 % (12/14)	92 % (12/13)	86 % (12/14)
<i>Race</i>			
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)
<i>Tabagisme</i>			
Non-fumeurs ^S	89 % (56/63)	92 % (58/63)	87 % (58/67)
Fumeurs	88 % (45/51)	87 % (47/54)	81 % (47/58)
Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée en fonction des paramètres après stratification en fonction de l'étude.			

§ Inclut les anciens fumeurs.

Tableau 12			
Taux d'éradication de <i>H. pylori</i> à la visite de la semaine 6 chez les patients qui ont reçu une trithérapie pendant 10 jours (lansoprazole à 30 mg 2 f.p.j., clarithromycine à 500 mg 2 f.p.j. et amoxicilline à 1 g 2 f.p.j.) en fonction de paramètres concomitants			
Paramètre	% (n/N)		
	Patients évaluables	Analyse en intention de traiter (toutes les données disponibles)	Analyse en intention de traiter modifiée (pire cas)
<i>État de l'ulcère duodéal au départ</i>			
Évolutif	86 % (91/106)	88 % (97/110)	83 % (97/117)
Antécédents	71 % (12/17)	72 % (13/18)	72 % (13/18)
<i>Taille de l'ulcère duodéal au départ[#]</i>			
3 - 5 mm	77 % (34/44)	80 % (36/45)	75 % (36/48)
> 5 - 10 mm	91 % (43/47)	94 % (47/50)	90 % (47/52)
> 10 mm	93 % (14/15)	93 % (14/15)	82 % (14/17)
<i>Sexe</i>			
Femmes	79 % (38/48)	82 % (42/51)	79 % (42/53)
Hommes	87 % (65/75)	88 % (68/77)	83 % (68/82)
<i>Âge</i>			
< 45 ans	85 % (33/39)	85 % (35/41)	80 % (35/44)
45 - 65 ans	82 % (56/68)	86 % (61/71)	81 % (61/75)
> 65 ans	88 % (14/16)	88 % (14/16)	88 % (14/16)
<i>Race</i>			
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)
<i>Tabagisme</i>			
Non-fumeurs [§]	83 % (59/71)	87 % (65/75)	81 % (65/80)
Fumeurs	85 % (44/52)	85 % (45/53)	82 % (45/55)

Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été observée en fonction des paramètres.
[#] Inclut seulement les patients qui présentaient un ulcère 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 en intention de traiter (toutes les données disponibles) et de l'analyse en intention de traiter modifiée (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 en intention de traiter (toutes les données disponibles) et l'analyse en intention de traiter modifiée (pire cas).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Chez l'animal

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Pharmacodynamique

Des études de pharmacologie préclinique ont permis de cerner le mécanisme d'action in vitro et d'établir l'efficacité in vivo du lansoprazole. Administré par voie orale, ce produit semble atteindre les cellules pariétales de l'estomac sous forme de molécule mère non chargée, pour se transformer dans les canalicules sécrétoires en métabolites chargés qui se lient directement au groupe sulfhydryle de l'H⁺, K⁺-ATPase canaliculaire. Des comparaisons in vivo entre la famotidine (antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine) et le lansoprazole ont permis de constater que, si la famotidine a une puissance supérieure en ce qui a trait à la prévention de l'apparition des ulcères ou à l'accélération de la cicatrisation, ses effets ne sont pas aussi universels que ceux du lansoprazole. En effet, elle ne parvient pas à supprimer la sécrétion acide provoquée par le stress et l'action du désoxyglucose, non plus qu'à empêcher l'apparition des lésions gastriques consécutives à la prise d'éthanol. De plus, la famotidine est significativement moins puissante que le lansoprazole quant à la prévention de l'œsophagite secondaire au reflux gastro-œsophagien et à la baisse de résistance de la barrière muqueuse. Enfin, administrée sur une longue période, la famotidine est significativement moins puissante que le lansoprazole quant à la cicatrisation des ulcères gastriques et duodénaux.

Ces données incitent à penser que le lansoprazole est aussi puissant que l'oméprazole, autre inhibiteur de la pompe à protons; il n'est peut-être pas aussi puissant que les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine mais, comme il a un effet supprimeur plus généralisé sur la sécrétion acide, son emploi est associé à une accélération de la cicatrisation des lésions.

D'après les résultats d'études pharmacologiques générales portant sur des modèles animaux, l'emploi du lansoprazole ne tend pas à provoquer d'effet néfaste. Ainsi, on n'a décelé aucun effet gastro-intestinal pouvant constituer une contre-indication. L'administration de doses de lansoprazole 200 fois plus élevées que celles qui devraient être données à l'humain n'a pas d'effet sur la contraction des muscles lisses ni le transit gastro-intestinal. On a en outre constaté des effets bénéfiques du composé sur l'hémodynamique gastrique dans des conditions de choc expérimental. Aucun effet neuropharmacologique notable n'a été observé. Le lansoprazole ne modifie pas le relâchement musculaire, l'activité anticonvulsivante, l'analgésie ni les réactions hypothermiques. Enfin, ce composé n'exerce aucun effet décelable sur les réactions des systèmes nerveux central et autonome.

L'étude pharmacologique du lansoprazole a également permis de constater que ce produit n'a pas d'effet notable sur la physiologie de l'appareil cardiovasculaire. En effet, l'administration de doses au moins 600 fois plus élevées que les doses devant être données à l'humain n'a entraîné aucun effet appréciable sur la tension artérielle et les fréquences cardiaque et respiratoire. De même, le lansoprazole ne perturbe pas l'équilibre hydro-électrolytique.

Il a été prouvé que l'efficacité tant *in vitro* qu'*in vivo* du lansoprazole est comparable à celle d'un autre inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole. De surcroît, le lansoprazole s'est révélé plus efficace qu'un antagoniste des récepteurs H₂ de l'histamine, la famotidine. L'absence remarquable d'effet néfaste, mise en évidence chez une grande variété d'espèces animales, donne à penser que le lansoprazole agit sur un site très spécifique dans le compartiment sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac.

Pharmacocinétique

Chez des souris, des rats et des chiens ayant reçu par voie orale du lansoprazole marqué au carbone-14 en suspension dans de la gomme arabique ou en capsule de gélatine, l'absorption de la radioactivité s'élevait à 27 et à 37 % chez la souris et le rat respectivement, et variait entre 63 et 87 % chez le chien. Cependant, à cause de la dégradation et de la biotransformation par le foie de la dose absorbée, la biodisponibilité du produit radiomarké était beaucoup moins élevée et correspondait à 4 % chez la souris et le rat et à 22 % chez le chien. Les pics plasmatiques de la molécule mère ont été atteints dans les deux heures suivant l'administration chez les trois espèces animales, la concentration plasmatique augmentant généralement avec la dose reçue. Chez le singe, on a relevé une grande variabilité entre les sujets, les pics plasmatiques (C_{max}) étant atteints de 0,5 à 6 heures après la prise orale d'une dose correspondant à 50 mg/kg de lansoprazole en suspension dans de la gomme arabique. L'ASC consécutive à la prise orale de lansoprazole variait entre 10 et 1 230 ng•h/mL chez la souris (dose allant de 1,5 à 50 mg/kg), 30 et 9 639 ng•h/mL chez le rat (dose allant de 2 à 150 mg/kg), 450 et 8 800 ng•h/mL chez le chien (dose allant de 0,5 à 50 mg/kg), et 4 750 ± 4 990 ng•h/mL chez le singe (dose de 50 mg/kg). La demi-vie du produit variait entre 0,2 et 1,2 heure chez la souris et le rat et tendait à s'allonger avec la dose administrée; chez le chien, elle variait entre 0,6 et 1,7 heure en moyenne et s'établissait à 3,3 heures chez le singe. Les valeurs de l'ASC et de la C_{max} consécutives à l'administration de doses multiples à des souris et à des rats étaient relativement uniformes; elles variaient chez le singe et diminuaient de façon appréciable chez le chien. Le résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du lansoprazole figure au **tableau 13** (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** pour connaître les paramètres pharmacocinétiques du lansoprazole chez l'humain). Après l'administration par voie orale ou intraveineuse de 2 mg/kg d'un mélange racémique de lansoprazole à des rats et à des chiens, les valeurs de la C_{max}, de l'ASC ou de ces deux paramètres quant à l'énantiomère (+) étaient de deux à trois fois plus élevées que celles qui caractérisent l'énantiomère (-). D'après les résultats d'études *in vitro* portant sur un mélange racémique de lansoprazole et des isomères individuels de ce produit mis en présence de foie de rat et de chien (surnageant obtenu par centrifugation à 9 000 g), il semble que l'isomère (-) est métabolisé plus rapidement que l'isomère (+), comme en témoigne sa concentration plasmatique moins élevée. Ces deux énantiomères semblent inhiber la sécrétion acide à peu près dans la même mesure.

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

la molécule mère. La demi-vie de ces métabolites variait en moyenne entre une et trois heures chez la souris et entre huit et 11 heures chez le rat et le chien.

Tableau 13			
Résumé des données relatives à la pharmacocinétique, au métabolisme et à l'excrétion du lansoprazole chez l'animal			
Paramètre	Souris	Rat	Chien
<i>Prise orale (en mg/kg)</i>	<i>(1,5 - 50)</i>	<i>(2 - 150)</i>	<i>(0,5 - 50)</i>
Plasma			
<i>Lansoprazole</i>			
<i>C_{max} (en ng/mL)</i>	30 - 1 840	10 - 2 872	350 - 3 470
<i>T_{max} (en h)</i>	0,17 - 0,34	0,25 - 2	0,25 - 2
<i>t_{1/2} (en h)</i>	0,2 - 1,1	0,3 - 1,2	0,6 - 1,7
<i>ASC (en ng•h/mL)</i>	10 - 1 230	30 - 9 639	450 - 8 800
<i>Métabolites</i>			
<i>C_{max} (en ng Eq/mL)</i>	210 - 15 600	140 - 4 290	450 - 7 490
<i>T_{max} (en h)</i>	0,17 - 0,34	0,5 - 1	1 - 2
<i>T_{1/2} (en h)</i>	1,4 - 3,1	8 - 11,9	7,9 - 11,1
<i>ASC (en ng Eq•h/mL)</i>	260 - 17 370	1130 - 38 100	4410 - 62 700
Excrétion			
<i>Urines (% de la dose)</i>		17,9	12 - 24,6
<i>Fèces (% de la dose)</i>		81,0	67,5 - 83,7
<i>Bile (% de la dose)</i>		59,6	42,6
Métabolisme			
<i>Urines (% de la dose)</i>			
<i>Lansoprazole</i>		0,1	0 - 0,1
<i>M-II à M-V</i>		1,4 - 1,9	0,2 - 1,5
<i>M-VI à M-IX</i>		0,2 - 1,3	0,2 - 1,3
<i>M-X</i>		3,6	1,3
<i>Fèces (% de la dose)</i>			
<i>Lansoprazole</i>		0,8	0 - 1,2
<i>M-I, M-III</i>		0,7 - 1,0	0,7 - 1,5
<i>M-II</i>		8,7	0 - 14,8
<i>M-IV</i>		18,5	14,9 - 33,4
<i>M-V à M-X</i>		0,6 - 1,7	0,7 - 3,5
<i>Bile (% de la dose)</i>			
<i>Lansoprazole</i>		0,2	
<i>M-I à M-III</i>		0,1 - 1,5	
<i>M-IV</i>		10,7	6,0
<i>M-V, M-VII, M-VIII</i>		0,6 - 1,0	
<i>M-VI</i>		1,8	8,0
<i>M-IX</i>		4,1	3,7
Les métabolites M-I à M-X sont illustrés à la figure 1.			

Liaison aux protéines

Le lansoprazole se lie en grande partie aux protéines plasmatiques. Chez le rat et le chien, à des concentrations allant de 10 à 5000 ng/mL, la liaison aux protéines plasmatiques varie entre 92 et 96 %. On n'a pas étudié la liaison du lansoprazole aux protéines plasmatiques chez la souris.

Distribution et accumulation

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

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

Induction et inhibition enzymatiques

Chez le rat, l'administration par voie orale de lansoprazole à raison de 150 mg/kg/jour pendant cinq jours a occasionné une induction modérée des oxydases microsomiales à fonction mixte dans le foie. Les taux des protéines microsomiales, du cytochrome P450 total et du cytochrome b_5 ont augmenté de 12 à 45 %, tandis que l'activité de la p-nitroanisole O-déméthylase et de la p-nitro-phényl glucuronyl-transférase a doublé ou triplé. En outre, l'incubation de microsomes de foie de rat en présence de lansoprazole (de 60 à 1 500 mcg de lansoprazole par gramme de foie) a donné lieu à l'inhibition du métabolisme in vitro de l'aminopyrine, de l'aniline et du p-nitroanisole dans une mesure allant de 8 à 71 %. Ces données incitent à penser que la prise de lansoprazole pendant une courte durée peut inhiber certaines enzymes métabolisantes, alors que l'emploi prolongé de ce produit peut induire la formation de telles enzymes.

Voies métaboliques

La réalisation d'études in vitro a permis de démontrer que, chez le rat, le lansoprazole est métabolisé de façon privilégiée dans le foie, mais on a également constaté qu'il faisait l'objet d'une biotransformation dans le sang entier, les reins et, surtout, les excréments. Le lansoprazole est labile en milieu acide; on a également rapporté qu'il était dégradé dans l'intestin. Au total, dix métabolites (classés de M-I à M-X) ont été isolés dans des prélèvements biologiques provenant de rats et de chiens. Bon nombre de ces métabolites ont été isolés sous forme de sulfates ou conjugués à l'acide glucuronique. Les voies métaboliques du lansoprazole sont illustrées à la figure 1.

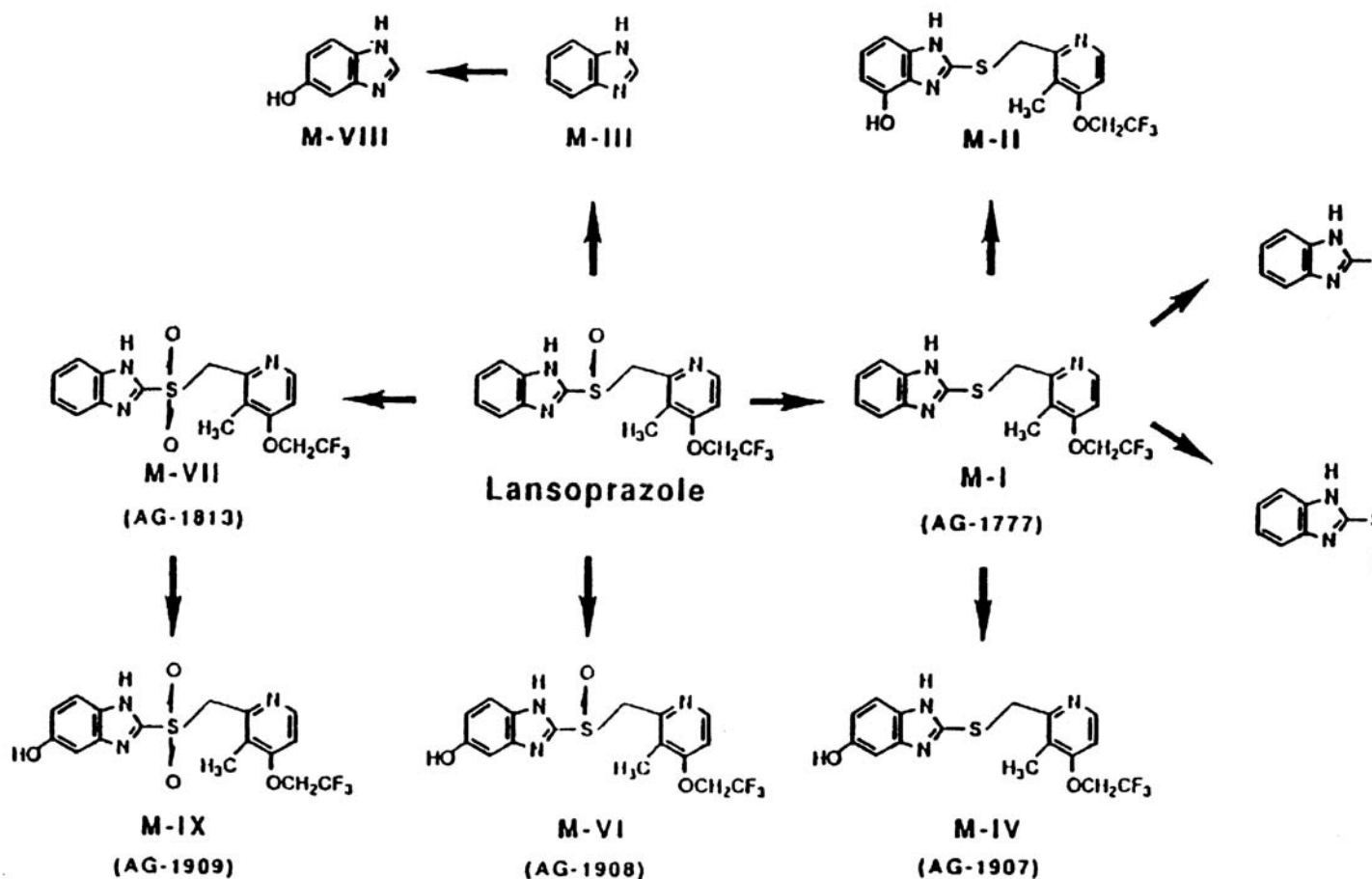


Figure 1 : Voies métaboliques hypothétiques du lansoprazole chez le rat et le chien

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

4) désalkylation (M-V); et 5) élimination du groupe pyridyle-méthyle-sulfinyle donnant lieu à la formation du dérivé benzimidazole (M-III).

Excrétion

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

Une petite partie du lansoprazole se retrouve sous forme inchangée dans les fèces (environ 1 % de la dose administrée), tandis que les principaux métabolites isolés dans les excréments sont les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV) et 4-hydroxysulfide (M-II) libres, qui représentent respectivement de 15 à 33 % et de 9 à 15 % environ de la dose administrée chez le rat et le chien. On a également décelé les huit autres métabolites en quantités représentant individuellement de 0,6 à 3,5 % de la dose administrée, sans toutefois caractériser près de la moitié de ces produits de transformation. Tous les métabolites connus étaient présents dans la bile de rat sauf le dérivé hydroxyméthylé (M-X). Les dérivés 5-hydroxysulfide (M-IV), 5-hydroxylansoprazole (M-VI) et 5-hydroxysulfone (M-IX) étaient les principaux métabolites isolés dans la bile de rat et de chien et représentaient respectivement de 6 à 11 %, de 2 à 8 % et 4 % de la dose administrée. Comme dans le cas des métabolites fécaux, un grand nombre des métabolites biliaires n'ont pas été caractérisés. Les données relatives à l'excrétion du lansoprazole sont résumées au **tableau 14**.

Espèce	Dose (en mg/kg)	Voie d'adm.	Pourcentage de la dose marquée au carbone-14		
			Urine	Fèces	Bile
Rat	2	orale	17,9	81,0	
	2-D	orale	16,7	81,5	
	2	i.d.	13,2	20,8	59,6
Chien	2	orale	12	83,7	
	0,5	orale	24,6*	67,5	
	0,5	i.v.	28,4*	63,9	
	0,5	i.v.			42,6
Humain	env. 0,43	orale	32,2	64,3	

* y compris l'urine recueillie au fond de la cage; D = dose quotidienne; i.v. = par voie intraveineuse; i.d. = par voie intraduodénale.

Chez l'humain

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Mode d'action

Le lansoprazole appartient à une classe de composés dotés de propriétés antisécrétoires, les benzimidazoles substitués, qui ne possèdent aucune propriété anticholinergique ou antagoniste au niveau des récepteurs H_2 de l'histamine, mais qui suppriment la sécrétion d'acide gastrique par inhibition spécifique du système enzymatique de H^+ , K^+ -ATPase situé sur la face sécrétoire des cellules pariétales de l'estomac. Étant donné que ce système enzymatique est considéré comme la pompe à acide (protons) des cellules pariétales, le lansoprazole a été qualifié d'inhibiteur de la pompe à protons, car il bloque la dernière étape de la production d'acide. Cet effet, lié à la dose administrée, entraîne l'inhibition de la sécrétion basale d'acide gastrique ainsi que la sécrétion stimulée d'acide gastrique, quelle que soit la nature du stimulus. L'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique consécutive à l'administration d'une seule dose dure jusqu'à 36 heures. En conséquence, la demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole ne reflète pas la durée de la suppression de la sécrétion d'acide gastrique.

Activité antisécrétoire

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

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

Tableau 15 Effets antisécrétoires moyens consécutifs à l'administration de doses multiples de lansoprazole (une dose par jour)				
Paramètre	Valeurs de départ	Lansoprazole 15 mg	Lansoprazole 30 mg	Oméprazole 20 mg
pH moyen sur 24 h	2,05	4,03 ⁺	4,91 [*]	4,16 ⁺
pH nocturne moyen	1,91	3,01 ⁺	3,80 [*]	3,04 ⁺
Période de pH supérieur à 3 (en %)	18	59 ⁺	72 [*]	61 ⁺
Période de pH supérieur à 4 (en %)	12	49 ⁺	66 [*]	51 ⁺

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

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

par jour), l'augmentation du pH gastrique est survenue dans l'heure suivant l'administration de la dose de lansoprazole à 30 mg. Le lansoprazole à 15 mg et l'oméprazole à 20 mg ont mis une à deux heures pour faire augmenter le pH gastrique.

On estime que des taux plus élevés de suppression acide potentialiseraient l'activité des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*. La période (en pourcentage) pendant laquelle le pH gastrique était supérieur à 5 et à 6 a été évaluée dans le cadre d'une étude croisée sur PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée) administré une fois, deux fois et trois fois par jour (**tableau 16**).

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

⁺ $p < 0,05$ comparativement à PREVACID à 30 mg une fois par jour.
^{*} $p < 0,05$ comparativement à PREVACID 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 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'antré, du pylore et du bulbe duodénal. L'emploi du lansoprazole n'a pas modifié significativement la vidange gastrique des liquides, mais a ralenti de façon significative la vidange des solides digestibles. Il n'a eu aucun effet sur la motilité de l'œsophage ni sur le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage. Il a fait cependant augmenter le taux du pepsinogène sérique et diminuer l'activité de la pepsine chez le sujet à jeun, non soumis à une stimulation et chez le patient ayant pris des aliments ou reçu une injection d'insuline. Chez 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

Dans le cadre de deux études de 24 mois visant à déterminer le pouvoir carcinogène du lansoprazole, on a donné par voie orale à des rats de race Sprague-Dawley des doses allant de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de une à 40 fois la quantité, en fonction de la surface corporelle (en mg/m²), que recevrait une

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

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

Effets sur le taux de gastrine sérique

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

Effets sur les glandes endocrines

D'après les résultats d'études d'une durée allant jusqu'à un an réalisées chez l'humain, le lansoprazole n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur les glandes endocrines. Les hormones à l'étude étaient : la testostérone, l'hormone lutéinisante (LH), l'hormone folliculostimulante (FSH), la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (ou protéine se liant aux hormones sexuelles) (SHBG), le sulfate de déhydroépiandrostérone (DHA-S), la prolactine, le cortisol, l'œstradiol, l'insuline, l'aldostérone, la parathormone, le glucagon, la thyroestimuline (TSH), la triiodothyronine (T₃), la thyroxine (T₄) et l'hormone somatotrope (STH). Des doses de 15 à 60 mg de lansoprazole administrées par voie orale pendant une période pouvant atteindre un an n'ont produit aucun effet cliniquement significatif sur la fonction sexuelle. En outre, le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde.

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

Autres effets

Aucun effet général touchant le système nerveux central, les systèmes lymphoïde, hématopoïétique, rénal ou hépatique, l'appareil cardiovasculaire ou l'appareil respiratoire n'a été observé chez l'humain ayant pris du lansoprazole. Le traitement de deux à huit semaines comportant la prise orale de doses de lansoprazole allant de 15 à 60 mg n'a eu aucun effet significatif sur le plan clinique sur le fonctionnement de la glande thyroïde. Aucun effet secondaire sur la vision lié à la prise de PREVACID n'a été signalé chez les patients (> 7 000) traités dans les études cliniques de phases I à III menées à l'échelle mondiale. Aucun cas de toxicité oculaire n'a été soulevé parmi les 63 patients qui ont subi un examen complet des yeux à l'entrée dans l'étude, ont reçu jusqu'à 180 mg/jour de lansoprazole et ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à 68 mois. D'autres découvertes propres aux rats ayant été exposés au lansoprazole à vie incluaient l'atrophie pancréatique locale, l'hyperplasie lymphoïde diffuse du thymus et l'atrophie rétinienne spontanée.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Helicobacter pylori

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

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

Gustavson et coll. 1995 ont montré que des concentrations de 39,3, 23,1 et 25,2 mcg/g de clarithromycine ont été atteintes dans la muqueuse gastrique 2, 4 et 6 heures respectivement après l'administration de 500 mg de clarithromycine t.i.d., et que les concentrations correspondantes du métabolite 14-hydroxy étaient de 3,2, de 1,1 et de 4,1 mcg/g respectivement. On a obtenu des résultats similaires, que la clarithromycine soit donnée seule ou en association avec 40 mg d'oméprazole une fois par jour (Logan et coll., 1995). Bien que l'activité du métabolite soit d'environ la moitié de celle de la molécule mère et que ses concentrations soient plus faibles, le métabolite peut quand même avoir une activité antibactérienne.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

L'amoxicilline est stable en présence d'acide gastrique. Chez des sujets à jeun, l'amoxicilline est absorbée rapidement et facilement après une administration orale. On a observé dans une étude récente que les pics sériques d'amoxicilline étaient diminués de 50 % chez les sujets recevant de l'amoxicilline immédiatement après un repas normal. Chez les sujets à jeun, si on réduit de 250 à 25 mL le volume d'eau administré avec l'amoxicilline, on obtient également une diminution significative des concentrations sériques d'amoxicilline. Cette conséquence peut être due à la faible solubilité du trihydrate d'amoxicilline dans l'eau (soit 1 g dans 370 mL d'eau). De plus, l'ingestion d'aliments immédiatement avant la prise du médicament a également diminué l'élimination urinaire.

Les pics sériques sont atteints entre une et deux heures après l'administration du médicament. L'amoxicilline diffuse facilement dans la plupart des tissus et des liquides organiques, à l'exception du cerveau et du liquide céphalo-rachidien. L'amoxicilline est éliminée en grande partie dans l'urine sous forme inchangée, tandis que 10 à 25 % de la dose administrée est éliminée sous forme d'acide pénicilloïque. L'élimination de l'amoxicilline peut être retardée si l'on administre le probénécide en concomitance. L'amoxicilline n'est pas hautement liée aux protéines. Dans le sérum, elle est liée aux protéines dans une proportion variant entre 17 et 18 % environ, comparativement à 59 % pour la pénicilline G.

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

Temps (heures)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	0,81	2,96	3,17	3,10	2,22	1,12	0,50	0,11

La moyenne des pics sériques est de 3,8 mcg/mL (fourchette variant entre 2,35 et 6,38), et le T_{max} est de 1,50 heure. La demi-vie biologique moyenne ($t_{1/2}$) est de 55,8 minutes, et la constante d'élimination moyenne (K_{el}) est de 0,7456 h^{-1} .

Douze sujets sains de sexe masculin ont participé à une étude sur la biodisponibilité de l'amoxicilline en granulés pour suspension. Chaque sujet a reçu 5 mL (250 mg) d'amoxicilline en granulés pour suspension (après reconstitution) en une dose unique.

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

Temps (heure)	0,5	1,0	1,5	2	3	4	5	7
Concentrations sériques moyennes (mcg/mL)	3,26	4,19	3,40	2,56	1,65	0,98	0,43	0,10

On a obtenu des pics sériques variant entre 2,65 et 5,75 mcg/mL, pour une C_{max} moyenne de $4,24 \pm 0,74$ mcg/mL. Le temps nécessaire pour atteindre les pics sériques varie entre 0,5 et 1,5 heure, pour un T_{max} moyen de $1,00 \pm 0,21$ heure.

L'ASC calculée pour l'intervalle de 0 à 7 heures varie entre 8,475 et 12,865 mcg-heures/mL. L'ASC moyenne est de $10,713 \pm 1,443$ mcg-heures/mL. La demi-vie biologique moyenne des granulés

d'amoxicilline pour suspension est de 26,4 minutes. La constante d'élimination moyenne (K_{el}) est de $1,57 \text{ heure}^{-1}$.

Chez des sujets sains et à jeun, on a observé que l'administration de 500 mg d'amoxicilline produisait des pics sériques moyens de 10,8 mcg/mL et de 6,75 mcg/mL. D'autres études menées chez des volontaires sains possédant une fonction rénale normale et recevant des doses de 500 mg ont indiqué que les pics sériques pouvaient varier entre 5,0 et 10,8 mcg/mL. Les valeurs de la demi-vie sérique de l'amoxicilline signalées dans la documentation scientifique varient entre 1 heure et 1,3 heure. Environ 60 à 80 % d'une dose orale d'amoxicilline est éliminée dans l'urine. En présence d'insuffisance rénale, la demi-vie sérique augmente (entre 7 et 10 heures), d'où la nécessité de diminuer la dose administrée.

MICROBIOLOGIE

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

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

Activité in vitro de la clarithromycine contre *Helicobacter pylori*

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

Épreuves de sensibilité pour *Helicobacter pylori*

Les épreuves de sensibilité in vitro ainsi que les produits diagnostiques actuellement sur le marché en vue de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) et les diamètres des zones d'inhibition n'ont pas été normalisés, validés ni approuvés pour ce qui est des épreuves portant sur *H.*

pylori. On a déterminé les CMI des isolats de *H. pylori* recueillis durant deux études cliniques américaines évaluant la clarithromycine en association avec l'oméprazole à l'aide de la méthode de microdilution dans un bouillon de culture (Hachem CY et coll., 1996). Les résultats ainsi obtenus ont suivi un modèle de distribution bimodale et ont permis de différencier les CMI des microorganismes sensibles des CMI des microorganismes résistants à la clarithromycine.

Si l'on utilise la méthode de microdilution dans un bouillon de culture publiée dans Hachem CY et coll., 1996, et si l'on utilise les valeurs seuils suivantes, on devrait obtenir une corrélation raisonnable entre les CMI et les résultats cliniques et microbiologiques chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole (voir **tableau 17**).

Tableau 17	
Épreuve de sensibilité de <i>Helicobacter pylori</i> chez les patients à qui l'on administre l'association clarithromycine-oméprazole	
CMI (mcg/mL)	Interprétation
$\leq 0,06$	Sensible
0,12 - 2,0	Limite
≥ 4	Résistant

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

TOXICOLOGIE

Chez l'animal

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Études comportant l'administration de doses uniques

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

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

Enfin, aucune des souris ayant reçu 5 000 mg de lansoprazole par voie i.p. n'est morte, mais plusieurs rats des deux sexes sont morts dans les deux jours suivant l'administration de cette dose.

Les rats qui ont survécu étaient dans un état normal au deuxième jour suivant l'administration du médicament. Chez le rat, la DL₅₀ s'établit à environ 5 000 mg. On a observé des cas de distension abdominale, de dépression respiratoire, d'hypotonie des muscles abdominaux ainsi qu'une baisse de l'activité chez les deux espèces étudiées. Des souris ont également émis des urines de couleur violet foncé. L'autopsie a permis de déceler des résidus du médicament dans la cavité péritonéale des animaux des deux espèces ainsi qu'une décoloration du foie chez les rats morts après l'administration de la dose de 5 000 mg. Ces études ont permis de mettre en évidence la très faible toxicité du lansoprazole administré en dose unique par voie orale, sous-cutanée ou intrapéritonéale.

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

Dans le cadre d'une étude comportant l'administration de doses uniques, des groupes de deux chiens mâles de race beagle (à jeun depuis 18 heures) ont reçu du lansoprazole par gavage à des doses respectives de 500, de 1 000 et de 2 000 mg/kg. Le produit 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.

Études comportant l'administration de doses multiples

On a donné du lansoprazole par gavage à des groupes de 10 souris CD-1 mâles et 10 souris CD-1 femelles à raison de 0, de 15, de 50 et de 150 mg/kg/jour, pendant trois mois. L'excipient liquide employé était la gomme arabique à 5 %. Les paramètres étudiés étaient les signes cliniques, le poids corporel et la consommation d'aliments. À la fin de l'étude, on a prélevé des échantillons de sang afin d'effectuer des analyses hématologiques et biochimiques. Tous les animaux ont fait l'objet d'une autopsie. On a effectué l'examen histologique chez les animaux ayant reçu la dose la plus élevée et les animaux témoins et réalisé une évaluation histologique de l'estomac chez tous les animaux.

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

Pendant 13 semaines, des groupes de 10 souris CD-1 mâles et de 10 souris CD-1 femelles ont reçu du lansoprazole par gavage, à raison de 0, de 150, de 300, de 600, de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. Le produit 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 lansoprazole, le poids des testicules a diminué, et les testicules semblaient petits. À l'autopsie, on a noté un épaississement et des érosions de la muqueuse glandulaire gastrique à toutes les doses. Sur le plan histologique, on a observé une hyperplasie et une vacuolisation des cellules de la muqueuse glandulaire fundique dans tous les groupes traités. Aux doses égales ou supérieures à 300 mg/kg/jour, des cas de gastrite chronique bénigne sont survenus. Chez les animaux ayant reçu au moins 150 mg/kg/jour de lansoprazole, une hypertrophie et une vacuolisation des cellules hépatiques se sont produites, et la présence d'un pigment brun a été constatée principalement dans le foie des animaux traités à raison de 2 400 mg/kg/jour. L'incidence d'atrophie des canalicules séminifères et d'aspermatozoïdes était plus élevée aux doses de 1 200 et de 2 400 mg/kg/jour. L'administration de doses égales ou supérieures à 1 200 mg/kg/jour s'est traduite par une diminution du nombre de spermatozoïdes dans les épидидymes. Cette étude ne comportait pas de détermination de la dose non toxique. On a estimé que la dose maximale tolérée se situait entre 300 et 600 mg/kg/jour.

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le poids des mâles ayant reçu 150 mg/kg/jour du produit a diminué. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments. Chez les femelles ayant reçu 50 mg/kg/jour du produit ou plus et chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, on a observé une baisse de l'hémoglobine et de la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine. L'hématocrite a également diminué chez les rats des deux sexes, et le volume globulaire moyen s'est amoindri chez les mâles ayant reçu la dose de 150 mg/kg/jour. La numération leucocytaire des femelles ayant reçu des doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour a augmenté. Chez les mâles traités à raison de 150 mg/kg/jour, les taux sériques des protéines totales et des globulines ont diminué, et le rapport albumine/globuline (A/G) a augmenté. On n'a observé aucune lésion macroscopique à l'autopsie. Aux doses égales ou supérieures à 15 mg/kg/jour, on a relevé une augmentation du poids de l'estomac chez les animaux des deux sexes

et du poids du foie chez les femelles. Le poids de la glande thyroïde et de l'utérus a augmenté à la dose de 150 mg/kg/jour et celui du thymus a diminué aux doses égales ou supérieures à 50 mg/kg/jour. Sur le plan histologique, on a observé une atrophie du thymus aux doses d'au moins 15 mg/kg/jour. La fréquence d'hypertrophie, d'éosinophilie et de nécrose isolée des cellules principales de l'estomac était plus élevée chez les animaux ayant reçu au moins 50 mg/kg/jour de lansoprazole, tout comme la fréquence de dépistage de substances éosinophiles dans les glandes gastriques, d'hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et d'hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire.

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

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

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

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

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

Aucun des animaux ainsi traités n'est mort ou n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. À la fin de l'étude, le poids corporel des rats et des rates ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour avait

diminué de 5 à 6 %. Le traitement n'a eu aucun effet sur les caractéristiques hématologiques, la biochimie sanguine ou les résultats des analyses d'urine. Le dosage de la triiodothyronine (T₃), de la thyroxine (T₄) 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 épaississement de la muqueuse glandulaire de l'estomac chez les animaux des deux sexes ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour et chez les femelles traitées à raison de 15 mg/kg/jour. Le poids de l'estomac a augmenté à toutes les doses.

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

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

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

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

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

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

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

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

Aucun animal n'est mort à cause du traitement ni n'a eu de comportement évocateur d'une toxicité. Le traitement n'a eu aucun effet sur la prise d'aliments, mais il s'est produit une diminution du gain de poids chez les mâles ayant reçu la dose de 50 mg/kg/jour. À la même dose, une baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie est survenue. Le traitement n'a entraîné aucune modification de la biochimie sanguine ni des résultats des analyses d'urine. Aux doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour, le poids de l'estomac a augmenté. À la dose de 50 mg/kg/jour, le poids du foie avait augmenté chez les femelles, tandis que celui du thymus avait diminué chez les mâles. L'examen histologique a également permis de constater une atrophie du thymus à cette même dose. En ce qui a trait à l'estomac, l'administration de doses égales ou supérieures à 5 mg/kg/jour a entraîné une hypertrophie, une éosinophilie et une nécrose des cellules principales. Une dilatation des glandes gastriques et une augmentation du nombre de cellules argyrophiles se sont produites chez les animaux ayant reçu au moins 15 mg/kg/jour de lansoprazole. À la dose de 50 mg/kg/jour, on a observé une aggravation de l'accumulation de cellules inflammatoires, une hyperplasie des cellules de l'épithélium pavimenteux et une hyperkératose à la jonction des muqueuses glandulaire et non glandulaire. Chez les rats ayant reçu 50 mg/kg/jour de médicament, la fréquence d'hyperplasie des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) a augmenté, et on a dépisté une tumeur bénigne touchant ces cellules chez un seul rat traité à cette dose.

Les manifestations de toxicité comprenaient la diminution du gain de poids chez les mâles, la baisse de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie, 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.

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

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

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

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

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

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

que ces deux morts découlent de la toxicité du produit administré. Par conséquent, la dose non toxique établie dans le cadre de cette étude est de 5 mg/kg/jour.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

Toxicité aiguë

On a étudié la toxicité aiguë de la clarithromycine administrée par différentes voies chez la souris et le rat. La dose létale médiane par voie orale variait entre 2,7 et > 5,0 g/kg. On n'a pas observé de différence marquée entre les sexes pour ce qui est de la toxicité aiguë (**tableau 18**).

Tableau 18			
DL₅₀ aiguës après l'administration de clarithromycine			
<i>Espèce</i>	Sexe	Voie	DL₅₀ (g/kg)
Souris	M	p.o.	2,74
	F	p.o.	2,70
	M	s.-c.	> 5,0
	F	s.-c.	> 5,0
	M	i.p.	1,03
	F	i.p.	0,85
	M	i.v.	0,17
	F	i.v.	0,20
Rat	M	p.o.	3,47
	F	p.o.	2,70
	M	s.-c.	> 5,0
	F	s.-c.	> 5,0
	M	i.p.	6,69
	F	i.p.	7,58

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

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

Toxicité subaiguë

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

Rat

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

biochimiques aux doses de 200 et de 800 mg/kg/jour sont un signe de l'hépatotoxicité que les signes histopathologiques de nécrose hépatocytaire ont permis de confirmer.

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

Chien

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

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

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

Singe

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

Les signes cliniques relevés aux doses les plus élevées, et surtout à la dose de 400 mg/kg/jour, étaient les suivants : vomissements, yeux creux, déshydratation, émaciation, baisse de la température rectale, perte pondérale, réduction de la consommation de nourriture, opacification de la cornée et réduction de la pression intra-oculaire. Chez certains animaux ayant pris 400 mg/kg/jour, on a noté dans quelques cas isolés une coloration jaune des fèces. Comme chez les autres espèces, le foie était la principale cible aux doses toxiques; on a pu le constater d'après l'élévation précoce de la concentration sérique de glucose, de l'azote uréique du sang, de la créatinine, des transaminases ALT et AST, de la LDH, de l'amylase et (ou) des triglycérides; un déséquilibre électrolytique et de faibles taux de protéines, de cholestérol et de phospholipides ainsi qu'une élévation de la leucine-aminopeptidase (LAP) ont également été observés.

Les principales modifications histopathologiques ont été observées surtout aux doses les plus élevées, mais on a quand même noté des changements semblables aux doses moyennes chez certains singes. Ces modifications comprenaient la nécrose et la vacuolisation des hépatocytes, la vacuolisation des néphrons corticaux, l'absence de spermatogenèse, la régression du thymus et la nécrose de certaines cellules (*single cells*) de l'estomac. Chez l'humain, la dose recommandée est de 500 à 1 000 mg/jour ou de 7,1 à 14,3 mg/kg/jour (pour une personne de 70 kg ou 155 lb).

Toxicité chronique

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Des singes (cinq ou six/sexe/groupe) ont aussi reçu de la clarithromycine pendant six mois à raison de 0, de 25, de 50 ou de 100 mg/kg/jour. Dans chacun des groupes recevant les doses extrêmes (0 et 100 mg/kg/jour), un singe et une guenon ont bénéficié d'une période de récupération de un mois. Une guenon recevant la dose maximale est décédée à la semaine 25. L'inhalation de ses vomissements serait la cause du décès. Les signes cliniques se limitaient à une incidence de vomissements et de pyalisme liée à la dose. Aucun effet lié au traitement ne s'est manifesté dans la consommation de nourriture, ni à l'examen ophtalmologique ni aux épreuves hématologiques. Une seule femelle recevant la dose maximale a perdu du poids. À cette même dose, on a observé de légères modifications dans les épreuves biologiques sériques, particulièrement en ce qui a trait aux

protéines plasmatiques. L'analyse d'urine a révélé une baisse, liée à la dose, du pH et de la densité à 13 semaines seulement. Aux doses élevées, on a constaté une augmentation du poids du foie, des glandes surrénales et des reins, mais l'anomalie se limitait à de légères modifications hépatiques consistant en la raréfaction du cytoplasme dans les hépatocytes centro-lobulaires. Tous ces changements ont régressé durant la période de récupération.

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ suivantes pour l'amoxicilline ont été observées (en mg/kg de poids corporel) :

Tableau 19			
DL₅₀ pour l'amoxicilline (mg/kg)			
	Voies d'administration		
	per os	i.p.	s.-c.
Souris	> 10 000	4350	> 6000
Rat	> 8000	4900	> 6000
Chien	> 3000	-	-

Toxicité subaiguë

Rats

On a administré de l'amoxicilline à des rats et à des rates à des doses quotidiennes de 500 mg/kg pendant 21 jours. À l'exception d'une augmentation significative ($p < 0,01$) des valeurs de l'azote uréique du sang (BUN) chez les femelles ayant reçu le médicament comparativement au groupe témoin, on n'a pas observé d'effets toxiques sur les organes, les tissus ou les liquides organiques, ni d'effets secondaires sur la consommation d'aliments, le gain de poids ou l'efficacité de l'utilisation des aliments.

L'évaluation histopathologique des tissus a montré un changement minime dans les graisses du foie des femelles ayant reçu le médicament. Cependant, ce fait n'est pas considéré comme un changement toxique, mais plutôt comme secondaire à une modification possible de la flore intestinale.

Chiens

On a administré de l'amoxicilline à un chien et à une chienne par voie orale à une dose de 250 mg/kg par jour pendant 14 jours. Durant la période d'observation, aucun décès ne s'est produit, et aucun changement de poids corporel ou de la consommation des aliments n'a été observé. Les valeurs de laboratoire obtenues se situaient à l'intérieur des limites normales. À l'autopsie, aucune anomalie micro- ou macroscopique n'a été observée, et le poids des organes se situait à l'intérieur des limites normales.

Toxicité chronique

Rats

On a administré de l'amoxicilline par voie orale à des rats et à des rates à des doses de 200, de 500 et de 2 000 mg/kg/jour, six jours sur sept pendant 26 semaines. Aucune modification apparente du poids absolu des organes n'a été observée, ni aucune preuve histologique de réponse au traitement, et ce, tant chez les mâles que chez les femelles recevant le médicament.

Dans une autre étude, on a administré de l'amoxicilline par voie orale à trois groupes de rats de race Sprague-Dawley à des doses de 200, de 500 et de 2 000 mg/kg pendant une période d'essai variant entre 13 et 15 semaines. Aucun changement macroscopique ou histologique qui pouvait être attribué à l'administration de l'amoxicilline n'a été observé chez les rats ayant reçu le médicament. Chez certains animaux recevant les doses faible et intermédiaire, on a observé des gains de poids corporel plus faibles chez les mâles et légèrement supérieurs chez les femelles, comparativement à ceux que l'on a observés chez les animaux du groupe témoin.

Chiens

On a administré de l'amoxicilline par voie orale à des chiens et à des chiennes à des doses de 200, de 500 et de 2 000 mg/kg/jour pendant six mois (les groupes étaient constitués de six chiens et de six chiennes, mais après trois mois, chaque groupe a été réduit à trois animaux).

Durant les six premières semaines de traitement, des épisodes occasionnels de vomissements, soit de une à quatre heures après la prise, ont été signalés chez les chiens recevant 2 000 mg/kg/jour et, quatre épisodes de vomissements ont été enregistrés chez les chiens recevant la dose intermédiaire de 500 mg/kg/jour. En de très rares occasions, des fèces grisâtres ont été observées chez les chiens recevant les doses élevée et intermédiaire seulement. En effet, à sept reprises, cet effet concernait des chiens recevant la dose la plus élevée (soit 2 000 mg/kg/jour), et à trois reprises, des chiens recevant la dose intermédiaire (soit 500 mg/kg/jour).

Les gains de poids corporel des mâles recevant le médicament ne comportaient pas de variation significative par rapport à ceux du groupe témoin, mais toutes les femelles recevant le médicament subissaient une augmentation de poids significativement plus lente que celle du groupe témoin. Ce facteur a été attribué à un gain de poids excessif chez les animaux du groupe témoin. La consommation d'aliments et d'eau n'a pas été affectée durant cette étude. Aucune anomalie des yeux attribuable à l'amoxicilline n'a été observée.

Dans une deuxième étude, on a administré de l'amoxicilline par voie orale à deux groupes de chiens Beagle à des doses de 500 et de 200 mg/kg pendant 13 semaines. Aucune modification macroscopique ou histologique liée à l'administration de l'amoxicilline n'a été observée.

Carcinogénicité

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

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

traitement, les taux de gastrine sérique (mesurés chez des sujets à jeun) s'abaissaient aux valeurs de départ. En outre, selon les résultats de biopsies gastriques effectuées dans le cadre d'études sur le traitement à court et à long terme et sur le traitement d'entretien, le lansoprazole n'a aucun effet cliniquement significatif sur la morphologie de la muqueuse gastrique.

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

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

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

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

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

Ces résultats donnent à penser que l'administration orale de lansoprazole à raison de 15 et de 50 mg/kg/jour pendant deux ans entraîne une incidence plus élevée d'hyperplasie et de tumeur des cellules interstitielles du testicule (cellules de Leydig) que l'incidence normalement observée chez

les rats témoins. On n'a observé aucune autre réaction tumorigène attribuable à l'administration de ce médicament.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

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

Mutagenicité

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

Le lansoprazole n'a pas d'effet mutagène in vitro sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. Dans le cadre d'un test du micronoyau mené sur des souris et comportant l'emploi de doses allant jusqu'à 5 000 mg/kg (environ 10 000 fois la dose administrée à l'humain), le lansoprazole n'a pas provoqué la formation de micronoyaux. Les résultats d'un test de synthèse non programmée de l'ADN réalisé in vivo et in vitro sur des hépatocytes de rat étaient négatifs, tout comme ceux d'un test de mutagenèse portant sur des cellules de mammifère.

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.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

On n'a pas effectué d'études à long terme sur des animaux pour évaluer le pouvoir mutagène de l'amoxicilline.

Reproduction et tératologie

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

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

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

Le lansoprazole n'est pas considéré tératogène.

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

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

AMOXICILLINE (trihydrate d'amoxicilline) en capsules

Rats

Dans une étude, on a administré par voie orale de l'amoxicilline à des doses quotidiennes de 200 et de 500 mg/kg. On a administré le médicament pendant 63 jours à des mâles d'au moins 40 jours et à des femelles matures sexuellement, et ce, 14 jours avant l'accouplement. L'administration s'est poursuivie jusqu'à la fin de la recherche. La durée de la gestation n'a pas été affectée par le traitement, peu importe la dose. On a noté qu'à la dose de 500 mg/kg, le taux de gestation était légèrement plus faible que celui du groupe témoin après les premier et deuxième accouplements. À la dose de 200 mg/kg, le taux de gestation était essentiellement comparable à celui du groupe témoin après les deux accouplements. La séquence chronologique de l'accouplement était comparable pour tous les groupes; à la dose de 500 mg/kg, le nombre total de femelles à l'état gravide était légèrement plus bas que celui du groupe témoin après les deux accouplements. Les pertes de fœtus avant et après l'implantation étaient comparables pour tous les groupes à la première et à la deuxième gestation.

Parmi les rats à qui l'on permettait d'élever leurs petits, on a observé que la taille et le poids des portées, de même que le poids moyen et le taux de mortalité des ratons du groupe recevant la dose de 500 mg/kg d'amoxicilline étaient comparables aux valeurs du groupe témoin à la naissance et aux 4^e et 21^e jours après la naissance. Le poids moyen et le taux de mortalité des ratons n'étaient pas plus modifiés par la dose de 200 mg/kg d'amoxicilline; cependant, la taille et le poids des portées étaient plus faibles que ceux du groupe témoin à partir de la naissance et pendant l'allaitement. Ces différences n'ont pas été attribuées au traitement. Aucun raton né avec des anomalies n'a été signalé.

Effets sur la grossesse

Souris

On a signalé que l'amoxicilline administrée par voie orale à des doses de 200, de 500 et de 2 000 mg/kg/jour pendant les jours 6 à 15 de la gestation n'a produit aucun signe évident de réaction au traitement, ni aucun décès parmi les parents des petits. Les changements dans le poids corporel des femelles gravides, de même que dans le taux de gestation, étaient comparables pour tous les groupes.

Les pertes fœtales étaient significativement plus nombreuses parmi tous les groupes recevant le médicament que dans le groupe témoin. Cependant, alors que le taux d'implantation avait lui aussi tendance à être plus élevé aux doses de 500 et de 2 000 mg/kg, la taille des portées, elle, était marginalement, mais non significativement, plus faible que dans le groupe témoin. La taille des portées et le taux d'implantation avaient également tendance à se rapprocher de la limite supérieure de la gamme des valeurs de laboratoire ou à la dépasser. À cause de ces derniers facteurs, l'importance biologique de l'augmentation des pertes fœtales est discutable.

On a observé que le poids moyen des souriceaux était comparable pour tous les groupes. La distribution des variantes squelettiques n'a pas été modifiée par le traitement, peu importe la dose. Une proportion significativement plus élevée de petits présentant des côtes cervicales a été observée dans le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg. La côte cervicale et la 14^e côte sont les prolongations des apophyses transverses des vertèbres cervicales ou lombaires. L'incidence des côtes surnuméraires dépend de la souche de souris. Les côtes cervicales ne constituent pas des anomalies et n'ont donc pas de valeur significative sur le plan pathologique.

Dans cette recherche, l'incidence des côtes cervicales était de 12 % chez les souris du groupe témoin et de 16 % chez les souris ayant reçu le médicament, les trois groupes confondus. Si on prend les groupes séparément, l'incidence des côtes cervicales pour le groupe ayant reçu la dose de 200 mg/kg est de 24 %, ce qui est significativement plus élevé sur le plan statistique que dans le groupe témoin. Ce fait n'est pas secondaire au médicament puisque l'incidence de côtes cervicales pour le groupe ayant reçu la dose de 500 mg/kg était significativement plus basse comparativement au groupe témoin. À la dose la plus élevée (2 000 mg/kg), l'incidence des côtes cervicales était de 17 %, comme pour le groupe témoin. L'incidence des anomalies viscérales n'a pas été modifiée de façon significative, peu importe la dose.

Rats

L'amoxicilline a été administrée par voie orale à des doses de 200, de 500 et de 1 000 mg/kg de la 6^e à la 15^e journée de la gestation. L'amoxicilline n'a pas modifié le cours de la gestation ni le pourcentage de résorption et n'a pas provoqué d'anomalies fœtales, comparativement aux rats du groupe témoin.

Effets sur le développement péri- et post-natal du rat

L'amoxicilline a été administrée par voie orale à des doses de 200 et de 500 mg/kg/jour à partir du 15^e jour de la gestation, pendant l'allaitement et jusqu'au 21^e jour après la mise bas. Le gain de poids corporel, le taux de gestation et la durée de la gestation des mères n'ont pas été modifiés par le traitement, peu importe la dose. On a observé que la taille de la portée et le poids des petits à la naissance avaient tendance, tendance à liée à la dose, à diminuer de façon significative. Cet effet s'est poursuivi pendant l'allaitement et jusqu'au sevrage, malgré la diminution de la mortalité des petits et l'augmentation du poids moyen des petits des groupes ayant reçu le médicament comparativement aux groupes témoins. On n'a signalé aucun petit né avec des anomalies.

Études particulières

Néphrotoxicité aiguë

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

Hépatotoxicité

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

Toxicité oculaire

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

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

Ototoxicité

BIAXIN BID (clarithromycine en comprimés, USP, enrobés)

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

Atrophie rétinienne

PREVACID (lansoprazole en capsules à libération prolongée)

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

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

RÉFÉRENCES

1. Azuumi Y, Saigenji K. The Mechanism of Action of Proton Pump Inhibitors. *Pharma Medica* 1991;9(6):17-23.
2. Bazzoli F, Zagari RM, Fossi S, et al. Efficacy and tolerability of a short-term, low-dose triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol & Hepatol*. 1994;6:773-7.
3. Béique L, Giguère P., la Porte C. *et al.* Interactions between protease inhibitors and acid-reducing agents: a systematic review. *HIV Medicine* 2007; 8:335-45.
4. Carlsson E. A review of the effects of long-term acid inhibition in animals. *Scand J Gastroenterol* 1989;24(Suppl 166):19-23.
5. Cederbrant G, Schalen C, Kamme C. Clarithromycin combined with its 14-hydroxymetabolite A-62671 against *Helicobacter pylori*. University Hospital. Lund, Suède; le 22 novembre 1993.
6. Colin-Jones DG. Safety of lansoprazole. *Aliment Pharmacol Ther*. 1993;7(Suppl. 1):56-60.
7. Cutler AF, Schubert TT. Patient Factors Affecting *Helicobacter pylori* Eradication with Triple Therapy. *Am J Gastroenterol*. 1993;88(4):505-9.
8. DeCross AJ, Marshall BJ. The role of *Helicobacter pylori* in acid-peptic disease. *Am J Med Sci*. 1993;306(6):381-92.
9. Flamm RK, Beyer J, Tanaka SK, Clement, J. Kill kinetics of antimicrobial agents against *Helicobacter pylori*. *J Antimicrob Chemother*. 1996;38:719-25.
10. Fukuda Y, Yamamoto I, Okui M, et al. Combination therapies with proton pump inhibitor for *Helicobacter pylori*-infected gastric ulcer patients. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 (Suppl. 2): S132-5.
11. Goddard A, Logan R. One-week low-dose triple therapy: new standards for *Helicobacter pylori* treatment. *Eur J Gastroenterol & Hepatol*. 1995;7:1-3.
12. Goldman RC, Zakula D, Flamm R, et al. Tight binding of clarithromycin, its 14(R)-hydroxy metabolite, and erythromycin to *Helicobacter pylori* ribosomes. *Antimicrob Agents Chemother*. 1994;38:1496-500.
13. Graham DY, Lew GM, Klein PD, et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Annals Intern Med*. 1992;116:705-8.

14. Guay DRP, Craft JC. Overview of the pharmacology of clarithromycin suspension in children and a comparison with that in adults. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(12): S106-11.
15. Gustavson LE, Kaiser JF, Edmonds AL, et al. Effect of omeprazole on concentrations of clarithromycin in plasma and gastric tissue at steady-state. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:2078-83.
16. Hachem CY, Clarridge RR, Flamm R, Evans DG, Tanaka SK, Graham DY. Antimicrobial Susceptibility Testing of *Helicobacter pylori*. Comparison of E-Test, Broth Microdilution, and Disk Diffusion for Ampicillin, Clarithromycin, and Metronidazole. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 1996;24:37-41.
17. Harris AW, Gummett PA, Logan RPH, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* with lansoprazole and clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:201-4.
18. Hartzen SH, Andersen LP, Bremmelgaard A, Colding H, et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of 230 *Helicobacter pylori* Strains: Importance of Medium, Inoculum, and Incubation Time. *Antimicrob Agents Chemother*. Déc. 1997:2634-9.
19. Hazel SL, Lee A, Brady L, et al. *Campylobacter pyloridis* and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to an environment of mucus as important factors in colonization of the gastric epithelium. *J Infect Dis*. 1986;153:658-63.
20. Kawai T, Ikeda H, Harada Y, Saitou T. Changes in the Rat Stomach after Long-Term Administration of Proton Pump Inhibitors (AG-1749 and E-3810) *Nippon Rinsho* 1992;50(1):188-93.
21. Kohli Y, Kato T, Azuma T, Ito S, Hirai M. Lansoprazole treatment of *Helicobacter pylori*-positive peptic ulcers. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 (Suppl. 1):S48-S51.
22. Lamouliatte H. Adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication: role of lansoprazole in clinical studies. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20 (Suppl. 1): S28-S31.
23. Levi S, Beardshall K, Haddad G, et al. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrin link. *Lancet*. 1989;1:1167-8.
24. Lind T, Velhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* Using One-Week Triple Therapies Combining Omeprazole with Two Antimicrobials: The MACH I Study. *HELICOBACTER*; 1996;1(3):138-44.
25. Logan RPH, Bardhan KD, Celestin LR, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and prevention of recurrence of duodenal ulcer: a randomized, double-blind, multi-centre trial of omeprazole with or without clarithromycin. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995;9:417-23.

26. Nagata K, Satoh H, Iwahi T, Shimoyama T, Tamura T. Potent inhibitory action of the gastric proton pump inhibitor lansoprazole against urease activity of *Helicobacter pylori*: unique action selective for *H. pylori* cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993(4):37:769-74.
27. Parente F, Maconi G, Bargiggia S, Colombo E, Porro G. Comparison of two lansoprazole-antibiotic combinations (amoxicillin or classical triple therapy) for treatment of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996;10(2):211-3.
28. Sarosiek J, Slomiany A, Slomiany B. Evidence for weakening of gastric mucus integrity by *Campylobacter pylori*. *Scan J Gastroenterol.* 1988;23:585-90.
29. Schütze K, Hentschel E. Duodenal ulcer healing after 7-day treatment: a pilot study with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin. *Z Gastroenterol.* 1995;33(11):651-3.
30. Spencer CM, Faulds D. Lansoprazole. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. *Drugs.* 1994;48:404-30.
31. Spinzi GC, Bierti L, Bortoli A, et al. Comparison of omeprazole and lansoprazole in short-term triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:433-8.
32. Soll AH: Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *N Engl J Med.* 1990;322:909-16.
33. Soll AH. Gastric, duodenal, and stress ulcer. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, éditeurs. *Gastrointestinal disease: pathophysiology/diagnosis/management.* 5^e édition. Volume 1. Philadelphie: WB Saunders Co., 1993:580-679.
34. Takimoto T, Kenichi I, Taniguchi Y, et al. Efficacy of Lansoprazole in Eradication of *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 (suppl.2):S121-4.
35. Tomilo DL *et al.*, Inhibition of Atazanavir Oral Absorption by Lansoprazole Gastric Acid Suppression in Health Volunteers. *Pharmacotherapy* 2006; 26(3):341-6.
36. Tytgat G. Review article: treatments that impact favourably upon the eradication of *Helicobacter pylori* and ulcer recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 1994;8(4):359-68.
37. Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Helicobacter pylori Infection.* 1993;22:127-39.
38. Yamamoto I, Fukuda Y, Okui M, Tamura K, Shimoyama T. Proton pump inhibitors for *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer. *J Clin Gastroenterol.* 1995;20 (Suppl. 1):S38.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT

^{Pr}Hp-PAC®

Lansoprazole en capsules à libération prolongée Clarithromycine en comprimés, USP, enrobés Amoxicilline en capsules

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la « monographie du produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Hp-PAC et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Hp-PAC. Si vous avez des questions à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Les médicaments contenus dans l'emballage Hp-PAC peuvent être utilisés pour traiter l'infection causée par une bactérie appelée *H. pylori* et réduire le risque de réapparition d'un ulcère duodénal. L'ulcère duodénal est une lésion de la muqueuse du duodénum, qui est la partie initiale de l'intestin grêle.

Comment agit ce médicament :

PREVACID (lansoprazole) aide à réduire l'acidité gastrique, ce qui rend les deux antibiotiques, BIAXIN BID (clarithromycine) et l'amoxicilline, plus efficaces pour tuer la bactérie présente dans votre organisme; PREVACID favorise aussi la cicatrisation de l'ulcère.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas prendre les médicaments contenus dans l'emballage Hp-PAC si vous êtes allergiques au lansoprazole, à la clarithromycine, à l'amoxicilline ou à l'un des ingrédients non médicinaux de PREVACID, de BIAXIN BID ou des capsules d'amoxicilline (voir la section « Les ingrédients non médicinaux importants sont : »).

Ne prenez pas BIAXIN BID si :

- vous êtes sensible à l'érythromycine ou à d'autres antibiotiques de la même famille;

- vous prenez de l'astémizole*, du cisapride*, du pimozide, de la terfénadine*, de l'ergotamine ou de la dihydroergotamine. Des interactions médicamenteuses peuvent se produire et peuvent entraîner une irrégularité du rythme cardiaque. Des décès ont été signalés.

*Ne sont plus commercialisés au Canada.

Ne prenez pas les capsules d'amoxicilline si vous avez ou pensez avoir une mononucléose.

Les ingrédients médicinaux sont :

Lansoprazole, clarithromycine, trihydrate d'amoxicilline

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les ingrédients non médicinaux contenus dans PREVACID sont les suivants : polymères cellulosiques, dioxyde de silice colloïdal, D&C rouge n° 28, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, amidon, talc, sphérules de sucres, saccharose, polyéthylène glycol, polysorbate 80 et dioxyde de titane.

Les ingrédients non médicinaux contenus dans BIAXIN BID sont les suivants : polymères cellulosiques, croscarmellose de sodium, D&C jaune n° 10, stéarate de magnésium, povidone, propylène glycol, dioxyde de silice, acide sorbique, monooléate de sorbitane, acide stéarique, talc, dioxyde de titane et vanilline.

Les ingrédients non médicinaux contenus dans les capsules d'amoxicilline sont les suivants : dioxyde de silice colloïdal, D&C jaune n° 10, amidon Dry-Flo, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 3, FD&C rouge n° 40, FD&C jaune n° 6, gélatine, stéarate de magnésium, laurylsulfate de sodium, talc et dioxyde de titane.

Les formes posologiques sont :

Chaque plaquette alvéolée Hp-PAC pour administration quotidienne renferme les médicaments suivants :

- | | |
|----------------|-----------------------|
| • PREVACID | 2 capsules de 30 mg |
| • BIAXIN BID | 2 comprimés de 500 mg |
| • Amoxicilline | 4 capsules de 500 mg |

Chaque boîte contient 7 plaquettes alvéolées pour administration quotidienne.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions impératives

BIAXIN BID ne doit pas être employé pendant la grossesse, à moins d'indication contraire de votre médecin, en raison des dangers que son utilisation pourrait présenter pour le fœtus. Si vous allaitez votre bébé, ne prenez pas BIAXIN BID sans avoir préalablement demandé l'avis de votre médecin.

Des réactions allergiques graves (anaphylaxie), parfois mortelles, sont survenues chez des patients traités à la pénicilline (par exemple, à l'amoxicilline). Vous ne devez pas prendre de capsules d'amoxicilline si vous êtes allergiques à la pénicilline, car vous pourriez présenter une réaction allergique grave.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Hp-PAC si :

- vous avez actuellement des problèmes de santé ou en avez eu dans le passé;
- vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments en vente libre, des suppléments nutritionnels ou des produits à base de plantes médicinales (voir la section « **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** »);
- vous avez actuellement une diarrhée grave ou si vous en présentez une dans l'avenir, car elle peut être un signe d'une maladie grave;
- vous présentez une maladie des reins;
- vous souffrez d'un ulcère gastrique malin;
- vous avez une maladie du foie;
- vous prenez de l'astémizole, de la terfénadine, du cisapride (non présentement commercialisés au Canada), du pimizole, de l'ergotamine, de la dihydroergotamine, de la digoxine ou de la colchicine;
- vous présentez une réaction inhabituelle ou allergique (éruption cutanée, difficulté à respirer) au lansoprazole, aux antibiotiques suivants : clarithromycine, amoxicilline ou pénicilline, à un ingrédient non médicinal de PREVACID, de BIAXIN BID ou des capsules d'amoxicilline (voir la section « **Les ingrédients non médicinaux importants sont :** »), à d'autres médicaments, à des aliments, à des colorants ou à des agents de conservation;
- vous êtes enceinte, vous essayez de devenir enceinte ou vous allaitez.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre BIAXIN BID si :

- vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins. Vous pourriez ne pas être en mesure de prendre de la clarithromycine. Communiquez avec votre médecin si vous présentez une diarrhée grave et prolongée pendant que vous prenez BIAXIN BID.

On a observé l'apparition de résistance aux antibiotiques chez des patients infectés par le VIH recevant de la clarithromycine. Afin d'éviter l'échec du traitement actuel qui peut s'accompagner d'un risque d'apparition de résistance aux antibiotiques et d'un risque d'échec d'un traitement ultérieur, vous devez respecter à la lettre le schéma thérapeutique qui vous a été prescrit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec PREVACID comprennent :

- esters de l'ampicilline
- atazanavir
- digoxine
- sels de fer
- kétoconazole
- sucralfate
- théophylline
- warfarine

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec BIAXIN BID comprennent :

Alprazolam, alfentanil, astémizole/terfénadine, atorvastatine, bromocriptine, carbamazépine, cilostazol, cisapride/pimizole, colchicine, cyclosporine, digoxine, disopyramide/quinidine, ergotamine/dihydroergotamine, fluconazole, hexobarbital, lansoprazole/oméprazole, lovastatine/simvastatine, méthylprednisolone, midazolam/triazolam, phénytoïne, rifabutine/rifampine, ritonavir/indinavir, sildénafil, tacrolimus, théophylline, valproate, vinblastine, warfarine/acénocoumarol, zidovudine et les médicaments métabolisés par le cytochrome P450.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Trithérapie : PREVACID + BIAXIN BID + amoxicilline

La posologie recommandée est la suivante pour un traitement de 7, de 10 ou de 14 jours :

- PREVACID 30 mg aux 12 heures
- BIAXIN BID 500 mg aux 12 heures
- Amoxicilline 1 g (2 x 500 mg) aux 12 heures

PREVACID doit être pris avant le petit déjeuner ou avant un autre repas dans la journée. Ne pas croquer ni écraser les capsules PREVACID. Avaler les capsules PREVACID entières avec suffisamment d'eau.

Surdosage :

Si vous avez pris plus que la dose recommandée, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Les symptômes de surdosage avec BIAXIN BID sont les douleurs abdominales, les vomissements, les nausées et la diarrhée.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié de prendre une dose, prenez-la aussitôt. S’il est presque l’heure de votre prochaine dose, ne prenez que cette dose. Ne prenez pas de doubles doses ou de doses supplémentaires.

EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE

Comme tout médicament, ceux contenus dans l’emballage Hp-PAC peuvent entraîner des effets secondaires. Cependant, la majorité des gens ne présentent aucun effet secondaire.

Hp-PAC :

Les effets secondaires suivants ont été observés plus fréquemment lorsque les trois médicaments contenus dans l’emballage Hp-PAC étaient pris en même temps : altération du goût, diarrhée et maux de tête. Si l’un de ces effets persiste ou devient gênant, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

PREVACID :

Les effets secondaires suivants ont été signalés (chez 1 à 10 % des patients au cours d’études cliniques) : arthralgie (douleur musculaire), éructations (rots), constipation, diarrhée, étourdissements, sécheresse de la bouche, gaz, maux de tête, indigestion, insomnie, nausées, éruptions cutanées, vomissements et faiblesse. Si l’un de ces effets persiste ou devient gênant, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

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).

Les effets secondaires graves du lansoprazole sont peu fréquents.

BIAXIN BID :

Comme tout médicament, BIAXIN BID peut entraîner des effets secondaires. La majorité des effets secondaires observés au cours des études cliniques sur BIAXIN BID étaient de nature légère et transitoire.

On a signalé les effets secondaires suivants au cours des études cliniques sur la clarithromycine, l’ingrédient médicinal (effets secondaires qui se sont produits entre 1 et 10 % au cours des études cliniques), ou dans le cadre de la pharmacovigilance post-commercialisation : douleurs abdominales, altération du goût, diarrhée, troubles de l’oreille, flatulences, indigestion, maux de tête, nausées, éruptions cutanées et vomissements. Si l’un de ces effets persiste ou devient gênant, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires graves de BIAXIN BID sont peu fréquents.

AMOXICILLINE :

Comme tout médicament, l’amoxicilline peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires suivants ont été signalés : diarrhée, nausées, éruptions cutanées et vomissements. Si l’un de ces effets persiste ou devient gênant, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l’effet est grave	Dans tous les cas	
Hp-PAC				
Peu fréquent	Diarrhée grave			T
PREVACID				
Peu fréquent (survenu chez 0,2 à 1 % des patients au cours d’études cliniques)	Douleur abdominale Diarrhée grave accompagnée de sang ou de mucus		T	T
BIAXIN BID				

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		
Peu fréquent	Réactions allergiques*			T
	Diarrhée grave		T	
	Crampes abdominales graves		T	
	Irrégularité du rythme cardiaque			T
AMOXICILLINE				
Peu fréquent	Réactions allergiques*			T

*Réactions allergiques avec symptômes comme des démangeaisons, des éruptions cutanées, un rash, des maux de gorge, de la fièvre, un gonflement, un prurit, une difficulté à respirer, une sensation de tête légère/des étourdissements.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus lors de votre traitement par Hp-PAC, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder Hp-PAC et tout autre médicament hors de la portée des enfants.

Conserver dans son contenant d'origine, à la température ambiante (entre 15 et 25 °C / 59 et 77 °F), à l'abri de la lumière et de l'humidité. Ne pas utiliser après la date de péremption.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Par téléphone sans frais : 1-866-234-2345

Par télécopieur sans frais : 1-866-678-6789

Par courriel : cadrmp@hc-sc.gc.ca

Par la poste, à l'adresse suivante :

Centre national des effets indésirables
Division de l'information sur l'innocuité
et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, indice de l'adresse : 0701C
Ottawa (ON) K1A 0K9

REMARQUE. — Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être consultés à l'adresse www.abbott.com ou être obtenus en communiquant avec les Laboratoires Abbott, Limitée, Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1, au 1-800-699-9948.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : le 25 septembre 2008.