

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}DEXILANT[®]

Dexlansoprazole

Capsules de 30 mg et 60 mg à libération retardée

Inhibiteur de H⁺, K⁺ – ATPase

Takeda Canada Inc.
Oakville (Ontario) L6H 0J8

Date de révision :
le 26 mars 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 214196

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	24
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	24
ESSAIS CLINIQUES	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	29
TOXICOLOGIE	33
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	38

Pr **DEXILANT**[®]

Dexlansoprazole en capsules à libération retardée, dosées à 30 mg et 60 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Capsule à libération retardée 30 mg, 60 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

DEXILANT[®] est indiqué pour les affections suivantes, chez les adultes de 18 ans et plus :

Guérison de l'œsophagite érosive

DEXILANT[®] est indiqué pour guérir tous les stades d'œsophagite érosive jusqu'à 8 semaines.

Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie

DEXILANT[®] est indiqué pour maintenir la guérison de l'œsophagite érosive jusqu'à 6 mois.

Symptômes de reflux gastro-œsophagien non érosif

DEXILANT[®] est indiqué pour le traitement des brûlures d'estomac associées à des symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) non érosif pendant 4 semaines.

Usage gériatrique (> 65 ans) :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés.

Usage pédiatrique (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DEXILANT[®] chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier ou des composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section sur les FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Cancer de l'estomac

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

Colite pseudomembraneuse

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

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

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

Diarrhée associée à *Clostridium difficile*

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

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

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

Emploi concomitant avec le méthotrexate

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

Fractures

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

Cancérogenèse et mutagenèse

Le dexlansoprazole a fait l'objet d'un test d'Ames visant à en vérifier les propriétés mutagènes sur des bactéries, lequel a produit un résultat positif. Dans un test d'aberration chromosomique *in vitro* utilisant des cellules pulmonaires de hamster chinois, le dexlansoprazole a produit un résultat considéré comme positif d'après des données équivoques selon lesquelles le pourcentage de cellules avec aberration chromosomique a légèrement augmenté sans cependant atteindre le critère préétabli de réponse positive. Le dexlansoprazole a fait l'objet d'un test *in vivo* de micronucleus sur des souris, lequel a produit un résultat négatif.

Le lansoprazole est un mélange racémique de R- et S-énantiomères. Après l'administration de lansoprazole à des êtres humains et à des animaux, la principale composante circulant dans le plasma est le dexlansoprazole, soit l'énantiomère de la forme R du lansoprazole. Par conséquent, le potentiel carcinogène du dexlansoprazole a été évalué à partir d'études existantes sur le lansoprazole (voir TOXICOLOGIE). Un traitement de deux ans par le lansoprazole a été associé à certains cas d'hyperplasie des cellules entérochromaffines-like (cellules ECL) et de carcinoïdes dans l'estomac de rats et de souris témoins. Ces proliférations cellulaires ont été associées à une hypergastrinémie prolongée, secondaire à une suppression d'acidité gastrique. Des tumeurs bénignes des testicules (adénomes à cellules interstitielles chez les rats et adénomes « rete testis » chez les souris) ont été observées secondairement à un effet inhibiteur sur la synthèse de la testostérone lorsque de fortes doses ont été administrées à ces espèces. Les carcinomes et adénomes hépatocellulaires ont été augmentés dans le foie des souris après l'induction d'enzymes CYP, entraînant une augmentation du poids du foie.

Interactions médicamenteuses avec des médicaments antirétroviraux

Des interactions entre les IPP et certains médicaments antirétroviraux ont été signalées. L'importance clinique de ces interactions et les mécanismes qui les sous-tendent ne sont pas toujours connus. Une variation du pH gastrique peut modifier l'absorption du médicament antirétroviral. D'autres mécanismes possibles sont liés au CYP2C19.

Rilpivirine

L'administration concomitante de DEXILANT[®] et de rilpivirine est contre-indiquée en raison d'une exposition nettement réduite à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir et nelfinavir

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

Si l'administration concomitante de DEXILANT[®] et d'atazanavir est jugée indispensable, on recommande d'assurer une surveillance clinique étroite et d'administrer une dose de 400 mg d'atazanavir en association avec 100 mg de ritonavir; la dose de DEXILANT[®] ne doit pas être supérieure à l'équivalent de 20 mg par jour d'oméprazole (voir la monographie de REYATAZ[®]).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lorsque DEXILANT[®] est administré en concomitance avec le saquinavir/ritonavir. La surveillance de l'apparition de toxicités possibles liées au saquinavir, y compris des symptômes gastro-intestinaux, une augmentation du taux de triglycérides, une thrombose veineuse profonde et un allongement de l'intervalle QT, est recommandée. Une réduction de la dose de saquinavir doit être envisagée en tenant compte de l'innocuité chez chaque patient (voir la monographie d'INVIRASE[®]).

Système endocrinien et métabolisme

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémie, symptomatique et asymptomatique, ont rarement été signalés chez les patients traités par des IPP depuis au moins trois mois, la plupart des cas étant observés après un an de traitement. Les effets indésirables graves signalés sont, entre autres, une tétanie, des arythmies et des crises épileptiques. Chez la plupart des patients, le traitement de l'hypomagnésémie a nécessité une recharge en magnésium et l'interruption du traitement par des IPP.

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

L'utilisation chronique d'IPP peut entraîner une hypomagnésémie. En outre, des cas d'hypokaliémie et d'hypocalcémie ont été signalés dans les publications en tant que troubles électrolytiques concomitants.

Carence en cyanocobalamine (vitamine B12)

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

Génito-urinaire

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

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

Interférence avec les tests de laboratoire

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

Populations particulières

Femmes enceintes :

L'emploi de DEXILANT[®] chez la femme enceinte n'a pas fait l'objet d'une étude bien conçue ou comportant une comparaison appropriée. L'exposition lors d'essais cliniques a été très limitée. DEXILANT[®] ne doit pas être administré à des femmes enceintes, sauf si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques potentiels. Voir TOXICOLOGIE, *Reproduction et Tératologie*.

Femmes qui allaitent :

On ignore encore si, chez l'humain, le dexlansoprazole est excrété dans le lait maternel. Cependant, le lansoprazole (le racémate) et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rats. Comme bien des médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, on ne doit pas donner DEXILANT[®] à la mère qui allaite à moins que l'emploi de ce produit ne soit considéré comme essentiel. On doit éviter d'allaiter pendant la prise de DEXILANT[®].

Usage pédiatrique (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de DEXILANT[®] chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies.

Usage gériatrique (> 65 ans) :

Lors d'études cliniques sur DEXILANT[®], 11 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, aucune différence en matière d'innocuité ou d'efficacité n'a été observée entre ces patients et des patients plus jeunes. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients âgés. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et affections.

Il faut sopeser les avantages des IPP par rapport au risque accru de fractures, puisqu'il est possible que les patients dans cette catégorie (> 71 ans) courent déjà un risque élevé de fracture ostéoporotique. Si l'utilisation des IPP est requise, le traitement devrait être administré prudemment en respectant les directives établies (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et EFFETS INDÉSIRABLES).

Insuffisance hépatique :

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose quotidienne maximale de 30 mg devrait être considérée pour les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été effectuée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et affections.

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose chez les patients ayant une insuffisance rénale. Voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et affections.

Système immunitaire

Lupus érythémateux cutané subaigu

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés lors de l'utilisation d'IPP. Si des lésions surviennent, le patient doit rapidement consulter un médecin (surtout si elles touchent des régions de la peau exposées au soleil et si elles sont accompagnées d'une arthralgie), et le professionnel de la santé doit envisager l'arrêt du traitement par DEXILANT[®]. La survenue d'un LECS durant un traitement antérieur par un IPP peut augmenter le risque de LECS avec d'autres IPP (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables 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 essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

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

Tableau 1 : Incidence des effets indésirables ayant une relation possible ou certaine avec le traitement et ayant été observés lors d'études cliniques contrôlées avec placebo		
Effets indésirables sur les systèmes corporels	Placebo (N = 896) n (%)	DEXILANT[®] 30 mg et 60 mg (N = 1 399) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	17 (1,9)	52 (3,7)
Douleur abdominale	14 (1,6)	37 (2,6)
Nausée	16 (1,8)	31 (2,2)
Flatulence	5 (0,6)	25 (1,8)
Constipation	9 (1,0)	15 (1,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	21 (2,3)	31 (2,2)

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

Effets indésirables sur les systèmes corporels	DEXILANT[®] 60 mg (N = 2 621) n (%)	Lansoprazole 30 mg (N = 1 363) n (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	44 (3,2)	28 (2,1)
Douleur abdominale	21 (1,5)	19 (1,4)
Nausée	14 (1,0)	18 (1,3)
Troubles du système nerveux		
Céphalée	16 (1,2)	19 (1,4)

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

Effets indésirables au médicament déterminés au cours des essais cliniques peu courants (< 1 %)

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie, lymphadénopathie

Troubles cardiaques : infarctus du myocarde aigu, angine, arythmie, bradycardie, œdème, palpitations, tachycardie

Troubles de l'ouïe et de l'oreille interne : douleur auriculaire, tintements, vertiges

Troubles endocriniens : goitre

Troubles oculaires : irritation des yeux, gonflement des yeux

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, sensibilité abdominale, selles anormales, gêne anale, œsophage de Barrett, bézoard, sons intestinaux anormaux, mauvaise haleine, colite microscopique, polype du côlon, sécheresse buccale, duodénite, dyspepsie, dysphagie, entérite, éructation, œsophagite, polype gastrique, gastrite, gastroentérite, troubles gastro-intestinaux, troubles d'hypermotilité gastro-intestinale, RGO, ulcères et perforations gastro-intestinales, hématomèse, hématochézie, hémorroïdes, troubles de la vidange gastrique, syndrome du côlon irritable, mucus dans les selles, cloques sur les muqueuses orales, défécation douloureuse, paresthésie buccale, proctite, hémorragie rectale, vomissements

Troubles généraux et affections au site d'administration : réaction indésirable au médicament, asthénie, douleur thoracique, frissons, malaise général, inflammation, inflammation des muqueuses, nodule, douleur, pyrexie

Troubles hépatobiliaires : coliques biliaires, cholélithiase, hépatomégalie

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité

Infections et infestations : infections par candida, influenza, rhino-pharyngite, herpès buccal, pharyngite, sinusite, infection des voies respiratoires supérieures, infection virale, infection vulvo-vaginale
Blessures, empoisonnement et complications procédurales : surdose, douleur procédurale, insolation
Analyses de laboratoire : augmentation des enzymes ALP, ALT et AST, augmentation/diminution de bilirubine, augmentation de la créatinine dans le sang, augmentation de la gastrine dans le sang, augmentation de la glycémie, augmentation du potassium dans le sang, test de la fonction hépatique anormal, diminution du nombre de plaquettes, augmentation des protéines totales, augmentation pondérale

Troubles métaboliques et nutritionnels : modification de l'appétit, hypercalcémie, hypokaliémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, arthrite, crampes musculaires, douleurs musculosquelettiques, myalgie

Troubles du système nerveux : altération du goût, convulsion, étourdissements, déficience de la mémoire, migraine, paresthésie, hyperactivité psychomotrice, tremblements, névralgie faciale

Troubles psychiatriques : rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie, modification de la libido

Troubles rénaux et urinaires : dysurie, miction urgente

Troubles du système de reproduction et troubles mammaires : dysménorrhée, dyspareunie, ménorragie, troubles menstruels

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : aspiration, asthme, bronchite, toux, dyspnée, hoquets, hyperventilation, congestion des voies respiratoires, maux de gorge

Affections des tissus cutanés et sous-cutanés : acné, dermatite, érythème, prurit, éruptions cutanées, lésions cutanées, urticaire

Troubles vasculaires : thrombose de veine profonde, bouffées de chaleur, hypertension

Autres effets indésirables ayant été signalés après l'administration de DEXILANT[®] (60 mg ou 90 mg) dans le cadre d'une étude à long terme non contrôlée : anaphylaxie, hallucinations auditives, lymphome à cellules B, bursite, obésité centrale, cholécystite aiguë, diminution du taux d'hémoglobine, déshydratation, diabète sucré, dysphonie, épistaxis, folliculite, goutte, zona, hyperglycémie, hyperlipidémie, hypothyroïdisme, augmentation des neutrophiles, diminution des MCHC, neutropénie, affection des tissus mous buccaux, ténésme rectal, syndrome des jambes sans repos, somnolence, thrombocythémie, amygdalite.

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombopénique idiopathique

Troubles de l'ouïe et de l'oreille interne : surdité

Troubles oculaires : vision trouble

Troubles gastro-intestinaux : œdème buccal, pancréatite

Troubles généraux et troubles au site d'administration : œdème facial

Troubles hépatobiliaires : hépatite liée au médicament

Troubles du système immunitaire : choc anaphylactique (nécessitant une intervention urgente), dermatite exfoliatrice, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (possiblement mortelle)

Troubles métaboliques et nutritionnels : hypomagnésémie, hyponatrémie

Troubles du système nerveux : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire

Troubles rénaux et urinaires : insuffisance rénale aiguë

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : œdème pharyngien, serrement de la gorge

Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés : éruptions généralisées, vascularite leucocytoclastique

Troubles des tissus musculosquelettiques et conjonctifs : ostéoporose et fractures ostéoporotiques

L'arrêt d'un traitement par IPP à long terme peut entraîner une aggravation des symptômes liés à l'hyperacidité et peut causer un effet rebond d'hypersécrétion d'acide.

Des cas de lupus érythémateux cutané subaigu (LECS) ont été signalés après la commercialisation du produit (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments ayant une pharmacocinétique d'absorption dépendante du pH

Il est théoriquement possible que DEXILANT[®] nuise à l'absorption d'autres médicaments avec lesquels le pH gastrique est un facteur important de biodisponibilité orale (p. ex. esters d'ampicilline, digoxine, sels de fer, kétoconazole).

Interactions avec le cytochrome P450

DEXILANT[®] est partiellement métabolisé par le CYP2C19 et le CYP3A4 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Métabolisme).

Des études *in vitro* ont démontré que le dexlansoprazole ne devrait normalement pas inhiber les isoformes CYP 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 et 3A4. Par conséquent, aucune interaction clinique pertinente avec des médicaments métabolisés par ces enzymes CYP ne devrait se produire. De plus, des résultats d'études *in vivo* indiquent que DEXILANT[®] ne modifie pas la pharmacocinétique de la phénytoïne (substrat du CYP2C19) ou de la théophylline (substrat du CYP1A2) administrée en concomitance¹. Les génotypes du CYP1A2 chez les sujets participant à une étude portant sur les interactions médicamenteuses en présence de théophylline n'ont pas été déterminés. Bien que les résultats d'études *in vitro* indiquent que DEXILANT[®] pourrait inhiber CYP2C19 *in vivo*, les résultats d'une étude menée *in vivo* évaluant les interactions médicamenteuses et portant principalement sur les métaboliseurs intermédiaires et puissants du CYP2C19 ont montré que DEXILANT[®] ne modifie pas la pharmacocinétique du diazépam (substrat du CYP2C19).

Warfarine

Lors d'une étude chez 20 sujets sains, la coadministration de 90 mg de DEXILANT[®] une fois par jour pendant 11 jours et d'une dose orale unique de 25 mg de warfarine le jour 6 n'a pas produit de différences significatives dans la pharmacocinétique de la warfarine ou le rapport normalisé international (RNI) comparativement à l'administration de la warfarine avec un placebo¹. Cependant, une augmentation du RNI et du temps d'action de la prothrombine a été signalée chez des patients recevant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et de la warfarine en concomitance. Chez les patients recevant simultanément des IPP et de la warfarine, il peut être nécessaire de surveiller le RNI et le temps d'action des prothrombines, afin de détecter une augmentation de ceux-ci.

Utilisation d'antiacides avec DEXILANT[®]

Aucune étude formelle sur les interactions médicament-médicament n'a été effectuée avec DEXILANT[®] et des antiacides. Des études sur les interactions médicament-médicament ont été effectuées avec le racémate lansoprazole et des antiacides. L'administration simultanée de lansoprazole avec de l'aluminium et de l'hydroxyde de magnésium ou du magaldrate produit des pics plasmatiques plus bas, sans cependant réduire significativement la biodisponibilité. Des antiacides peuvent donc être utilisés simultanément, au besoin. Au cours d'essais cliniques, des antiacides ont été administrés conjointement au lansoprazole en capsules à libération retardée. Dans une étude croisée à dose unique, lorsque 30 mg de lansoprazole ont été administrés conjointement à un gramme de sucralfate à des volontaires sains, l'absorption du lansoprazole a été retardée et sa biodisponibilité a été réduite. La valeur de l'ASC (aire sous la courbe) du lansoprazole a été réduite de 17 % et la valeur C_{max} a été réduite de 21 %. Dans une étude semblable, lorsqu'une dose de 30 mg de lansoprazole a été administrée conjointement à 2 grammes de sucralfate, les valeurs de l'ASC et de la C_{max} du lansoprazole ont été respectivement réduites de 32 % et de 55 %. Lorsque la dose de lansoprazole a été administrée 30 minutes avant la dose de sucralfate, la valeur de la C_{max} a été réduite de seulement 28 % et aucune différence statistiquement significative n'a été observée concernant la valeur de l'ASC du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être administré au moins 30 minutes avant le sucralfate. Il est probable que des résultats semblables seraient obtenus avec DEXILANT[®].

Théophylline

Même si une étude sur l'utilisation concomitante de théophylline et de dexlansoprazole n'a révélé aucune modification de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie de la théophylline, les patients prenant simultanément les deux médicaments devraient surveiller leur concentration de théophylline.

Tacrolimus

L'administration concomitante du dexlansoprazole et du tacrolimus peut faire augmenter les taux de tacrolimus dans le sang total, particulièrement chez des patients transplantés qui métabolisent peu ou moyennement le CYP2C19.

Clopidogrel

L'administration concomitante du dexlansoprazole et du clopidogrel chez des sujets sains n'a entraîné aucun effet important sur le plan clinique en ce qui a trait à l'exposition au métabolite actif du clopidogrel ou à l'activité inhibitrice des plaquettes du clopidogrel (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE). Aucun ajustement posologique du clopidogrel n'est nécessaire lorsque le produit est administré en concomitance avec la dose approuvée de DEXILANT[®].

Méthotrexate

Des rapports de cas, des études publiées portant sur la pharmacocinétique au sein d'une population et des analyses rétrospectives donnent à penser que l'administration concomitante d'IPP et du méthotrexate (principalement à une dose élevée) peut augmenter les taux sériques du méthotrexate et/ou de son métabolite, l'hydroxyméthotrexate, ainsi qu'en prolonger la présence

dans le sang. Toutefois, aucune étude formelle sur l'interaction médicamenteuse du méthotrexate avec les IPP n'a été menée.

Rilpivirine

L'administration concomitante de DEXILANT[®] et de rilpivirine est contre-indiquée en raison d'une exposition nettement réduite à la rilpivirine et d'une perte d'effet thérapeutique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Atazanavir

L'administration concomitante de DEXILANT[®] avec l'atazanavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (20 ou 40 mg une fois par jour) a entraîné une diminution importante de la C_{max} et de l'ASC de l'atazanavir chez des volontaires en bonne santé ayant reçu de l'atazanavir ou l'association atazanavir/ritonavir (voir la monographie de REYATAZ[®]).

Nelfinavir

L'administration concomitante de DEXILANT[®] avec le nelfinavir n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec le nelfinavir (1 250 mg deux fois par jour) a considérablement réduit l'ASC et la C_{max} du nelfinavir (réductions de 36 % et de 37 %, respectivement) et de son métabolite actif M8 (réductions de 92 % et de 89 %, respectivement) (voir la monographie de VIRACEPT[®]).

Saquinavir

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration concomitante de DEXILANT[®] avec le saquinavir, et il convient de surveiller le patient et de possiblement réduire la dose de saquinavir en raison de l'augmentation de l'exposition au saquinavir et du risque de toxicités liées au saquinavir (voir la monographie d'INVIRASE[®]).

L'administration concomitante d'oméprazole (40 mg une fois par jour) avec l'association saquinavir/ritonavir (1 000/100 mg deux fois par jour) a augmenté l'ASC du saquinavir de 82 % et la C_{max} de 75 %.

Interactions médicament-aliments

DEXILANT[®] peut être pris sans égard à la nourriture ou l'heure d'administration (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Interactions médicament-médicament à base de plantes médicinales

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

Effets du médicament sur les résultats d'essais de laboratoire

Durant un traitement par des médicaments antiscrétatoires, le taux de chromogranine A (CgA) augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par DEXILANT[®] doit être cessé 14 jours avant la mesure du taux de CgA (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Propriétés pharmacodynamiques).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et adaptation posologique

Indication	Dose recommandée	Fréquence
Guérison de l'œsophagite érosive	60 mg	Une fois par jour jusqu'à 8 semaines
Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie	30 mg ^a	Une fois par jour ^b
Symptômes de reflux gastro-œsophagien (RGO) non érosif	30 mg	Une fois par jour pendant 4 semaines

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

^b Les études contrôlées n'ont pas eu une durée supérieure à 6 mois.

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de DEXILANT[®] chez les patients souffrant d'une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose de 30 mg de DEXILANT[®] devrait être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh).

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose de DEXILANT[®] chez les patients âgés ni chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale.

Les patients devraient prendre la plus petite dose d'IPP appropriée à leur condition et leur traitement devrait être le plus court possible.

Dose oubliée

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

Administration

DEXILANT[®] peut être pris indépendamment des repas.

DEXILANT[®] doit être avalé en entier avec beaucoup d'eau.

- Autrement, les capsules de DEXILANT[®] peuvent être ouvertes et prises selon les indications suivantes :
- Administration avec de la compote de pommes
 1. Mettre une cuillerée à table de compote de pommes dans un contenant propre
 2. Ouvrir la capsule
 3. Saupoudrer les granules intacts sur la compote de pommes

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

SURDOSAGE

Aucun cas de surdose importante de DEXILANT[®] n'a été signalé. En principe, le dexlansoprazole n'est pas éliminé de la circulation par hémodialyse.

Pour savoir comment gérer une surdose soupçonnée, consulter le centre antipoison régional.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

Activité antisécrétoire

Les effets de l'administration unique quotidienne pendant cinq jours de DEXILANT[®] à 60 mg (n = 20) ou du lansoprazole à 30 mg (n = 23) sur le pH intragastrique de 24 heures ont été évalués dans une étude croisée à doses multiples menée chez des sujets sains². Les résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Effet sur le pH intragastrique pendant 24 heures le 5^e jour après administration de DEXILANT[®] ou du lansoprazole

DEXILANT[®] 60 mg	Lansoprazole 30 mg
pH intragastrique moyen	
4,55*	4,13
% du temps avec pH intragastrique > 4 (heures)	
71* (17 heures)	60 (14 heures)

* valeur $p \leq 0,05$ par rapport au lansoprazole.

Propriétés pharmacodynamiques

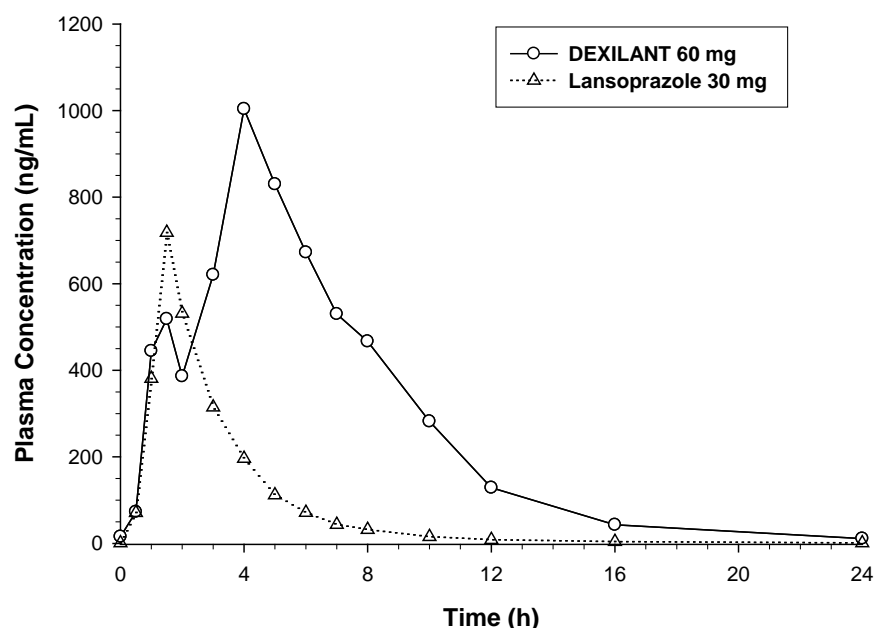
Durant un traitement par des médicaments antisécrétoires, le taux de gastrine sérique augmente en réponse à une diminution de la sécrétion d'acide. De plus, le taux de CgA augmente en raison d'une diminution de l'acidité gastrique. Un taux accru de CgA peut interférer avec le dépistage de tumeurs neuroendocrines.

Selon des données probantes publiées, on doit cesser le traitement par des inhibiteurs de la pompe à protons 14 jours avant la mesure du taux de CgA. Cette interruption permet au taux de CgA, qui pourrait être faussement élevé après un traitement par un IPP, de revenir dans la plage de référence (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interférence avec les tests de laboratoire).

Pharmacocinétique

La formulation de DEXILANT[®], qui emploie la technologie de double libération retardée (DUAL DELAYED RELEASE), résulte en un profil de concentration plasmatique dans le temps qui comprend deux pics distincts : le premier pic est observé 1 à 2 heures après administration, alors que le deuxième pic est observé après 4 à 5 heures (voir la Figure 1)^{2,3}.

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



Le dexlansoprazole a une demi-vie d'élimination d'environ 1 à 2 heures chez des sujets sains (voir tableau 4) et chez des patients présentant des symptômes de RGO. Aucune accumulation de dexlansoprazole n'est observée après plusieurs doses quotidiennes de DEXILANT[®] de 30 mg ou de 60 mg.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques moyens (% CV) chez des sujets sains le 5^e jour après administration de DEXILANT[®]

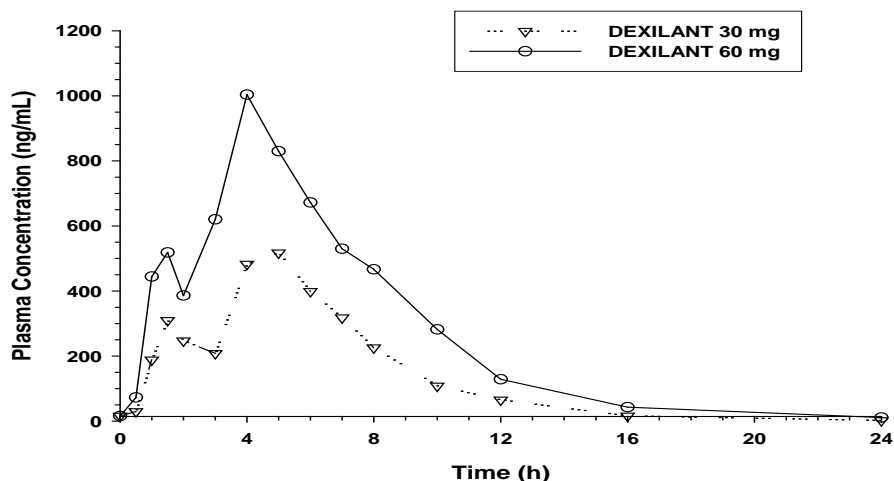
Dose (mg)	C _{max} (ng/mL)	ASC ₂₄ (ng·h/mL)	t _{1/2} ^a (h)	CL/F (l/h)	V _z /F
30	658 (40 %) (N = 44)	3 275 (47 %) (N = 43)	1,49 (N = 43)	11,4 (48 %) (N = 43)	25,7 (49 %) (N = 43)
60	1 397 (51 %) (N = 79)	6 529 (60 %) (N = 73)	1,54 (N = 73)	11,6 (46 %) (N = 41)	33,8 (89 %) (N = 41)

^a Moyenne harmonique

Absorption :

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

Figure 2 : Concentration plasmatique moyenne de dexlansoprazole – Profil dans le temps le 5^e jour après l’administration orale de DEXILANT[®] à des sujets sains



Distribution :

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

Métabolisme :

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

Le CYP2C19 est un enzyme polymorphique hépatique qui présente trois phénotypes métaboliseurs des substrats du CYP2C19 : des métaboliseurs puissants (*1/*1), des métaboliseurs intermédiaires (*1/mutant) et des métaboliseurs médiocres (mutant/mutant). Une exposition systémique au dexlansoprazole est généralement plus élevée avec les métaboliseurs intermédiaires et médiocres. Le dexlansoprazole est le principal composant circulant dans le plasma⁴, quel que soit le statut du métaboliseur du CYP2C19. Avec les métaboliseurs du CYP2C19 intermédiaires et puissants, les principaux métabolites plasmatiques sont le 5-hydroxy-dexlansoprazole et son conjugué de glucuronide, alors qu’avec les métaboliseurs du CYP2C19 médiocres, le dexlansoprazole sulfone est le principal métabolite plasmatique.

Excrétion :

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

Effet des aliments :

DEXILANT[®] peut être pris indépendamment des repas. Lors d'études visant à mesurer les effets de la consommation d'aliments chez des sujets sains recevant DEXILANT[®], l'augmentation de la valeur de la C_{max} a varié de 12 % à 55 % et l'augmentation de la valeur de l'ASC a augmenté de 9 % à 37 % dans diverses conditions d'alimentation par rapport au jeûne. Cependant, aucune différence significative au niveau du pH intragastrique n'a été observée⁵. Une autre étude a révélé que l'administration de 60 mg de DEXILANT[®] avant la consommation d'un petit-déjeuner, d'un déjeuner, d'un dîner ou d'une collation de soirée n'avait pas d'effet sur l'exposition au dexlansoprazole ni d'effet clinique significatif sur le contrôle du pH intragastrique pendant 24 heures⁶.

Populations particulières et affections

Enfants :

La pharmacocinétique du dexlansoprazole chez les patients de moins de 18 ans n'a pas été étudiée.

Personnes âgées :

Lors d'une étude réalisée chez 12 hommes et 12 femmes en bonne santé ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de DEXILANT[®], la demi-vie d'élimination terminale du dexlansoprazole était statistiquement beaucoup plus longue chez les personnes âgées que chez des sujets plus jeunes (respectivement 2,23 heures et 1,5 heure). De plus, le dexlansoprazole a entraîné une exposition systémique (ASC) plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes (34,5 % plus élevée). Ces différences n'étaient pas cliniquement significatives. Il a donc été établi qu'aucune adaptation posologique n'était nécessaire chez les patients d'âge gériatrique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et DOSAGE ET ADMINISTRATION).

Différences entre sexes :

Lors d'une étude réalisée chez 12 hommes et 12 femmes en bonne santé ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de DEXILANT[®], les femmes ont affiché une exposition systémique (ASC) plus élevée que les hommes (42,8 % plus élevée). Il a été établi qu'aucune adaptation de la dose n'était nécessaire en fonction du sexe des patients.

Insuffisance hépatique :

Lors d'une étude chez 12 patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et ayant reçu une seule dose orale de 60 mg de DEXILANT[®], l'exposition plasmatique (ASC) du dexlansoprazole lié et non lié a été près de deux fois supérieure dans le groupe avec insuffisance

hépatique comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Cette différence d'exposition n'était pas due à une différence de liaison des protéines au sein des deux groupes. Aucune adaptation posologique de DEXILANT[®] n'est nécessaire chez les patients ayant une légère insuffisance hépatique (classe A sur l'échelle de Child-Pugh). Une dose de 30 mg de DEXILANT[®] devrait être envisagée chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (classe B sur l'échelle de Child-Pugh). Aucune étude n'a été réalisée chez des patients ayant une insuffisance hépatique sévère (classe C sur l'échelle de Child-Pugh) (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale :

Le dexlansoprazole est métabolisé dans une large mesure dans le foie en métabolites inactifs et aucune substance parente n'est retrouvée dans l'urine après une dose orale de dexlansoprazole. Par conséquent, la pharmacocinétique du dexlansoprazole ne devrait pas être modifiée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, mais aucune étude n'a été effectuée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

DEXILANT[®] est conçu selon une formulation à double libération retardée (DUAL DELAYED RELEASE) et se présente sous la forme de capsules pour administration orale. Les capsules contiennent du dexlansoprazole sous forme de deux types mélangés de granules à revêtement gastro-résistant ayant différents profils de dissolution selon le pH. Un premier type de granule est conçu pour libérer le dexlansoprazole dans la partie proximale de l'intestin grêle, alors que le deuxième type de granule est conçu pour libérer le dexlansoprazole dans la partie distale de l'intestin grêle, généralement plusieurs heures plus tard.

DEXILANT[®] est disponible en deux dosages : 30 mg et 60 mg par capsule. Chaque capsule contient des granules de dexlansoprazole à revêtement gastro-résistant, ainsi que les ingrédients non médicamenteux suivants : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910, hydroxypropylcellulose à faible substitution, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol 8000, polysorbate 80, sucrose, sphères de sucre, talc, bioxyde de titane et citrate de triéthyle.

L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicamenteux suivants : carraghénine, hypromellose et chlorure de potassium. Selon la couleur de la capsule, le bleu contient du colorant alimentaire bleu FD&C n° 2 laque d'aluminium, alors que le gris contient de l'oxyde de fer noir. Les deux couleurs contiennent du bioxyde de titane.

DEXILANT[®] est livré dans des flacons en polyéthylène à haute densité (PEHD) de 90 capsules. Chaque capsule de 30 mg est opaque, bleue et grise, avec les inscriptions « TAP » et « 30 » sur

la capsule, alors que chaque capsule de 60 mg est opaque et bleue, avec les inscriptions « TAP » et « 60 » sur la capsule.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

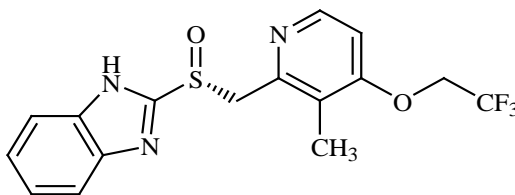
Substance pharmaceutique

Nom propre : Dexlansoprazole

Nom chimique : (+)-2-[(R)-{[3-méthyl-4-(2,2,2-trifluoroéthoxy)pyridin-2-yl]méthyl} sulfinyl]-1H-benzimidazole

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

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Le dexlansoprazole est une poudre cristalline blanche ou presque blanche qui fond et se décompose à 140 °C. Le dexlansoprazole est le R-énantiomère du lansoprazole (un mélange racémique des énantiomères de la forme R et S).

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

Le dexlansoprazole demeure stable lorsqu'il est exposé à la lumière. Le dexlansoprazole est plus stable dans un milieu neutre ou alcalin que dans un milieu acide.

ESSAIS CLINIQUES

Guérison de l'œsophagite érosive

Deux études avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlées avec un médicament témoin actif ont été menées dans plusieurs centres pendant 8 semaines chez des patients ayant reçu un diagnostic d'œsophagite érosive confirmé par endoscopie⁷. La gravité de la maladie a été classée selon le système de classification de Los Angeles (grades A-D). Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des trois groupes de traitement suivants : une dose quotidienne de 60 mg de DEXILANT[®], une dose quotidienne de 90 mg de DEXILANT[®] et une dose quotidienne de 30 mg de lansoprazole. Au total, 4 092 patients de 18 à 90 ans (âge médian 48 ans) ont participé à l'étude, dont 54 % de sujets de sexe masculin. Les races étaient réparties de la façon suivante : 87 % de Caucasiens, 5 % de Noirs et 8 % d'autres races. Selon la classification de Los Angeles, 71 % des patients souffraient d'une œsophagite érosive de grade A ou B (légère) et 29 % des patients souffraient d'une œsophagite érosive de grade C ou D (modérée ou sévère) avant le traitement.

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

Les estimations des taux bruts ont pris en compte les patients dont la guérison de leur œsophagite érosive n'a pas été documentée par endoscopie et qui ont arrêté le traitement prématurément sans avoir été guéris. Selon les estimations des taux bruts, les taux de guérison après 4 semaines (secondaire) et après 8 semaines (primaire) ont été plus élevés avec DEXILANT[®] qu'avec le lansoprazole (tableau 5). Après la période de 8 semaines des deux études, les résultats du traitement par DEXILANT[®] à 60 mg n'étaient pas inférieurs à ceux du traitement par le lansoprazole 30 mg. La supériorité statistique de DEXILANT[®] à 60 mg sur le lansoprazole 30 mg a été établie dans la première étude, mais n'a pas été répliquée dans la deuxième.

Tableau 5 : Taux de guérison des œsophagites érosives, tous grades

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

IC = Intervalle de confiance

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

^b Non-infériorité démontrée comparativement au lansoprazole

* Statistiquement significatif

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

Les taux de guérison bruts après 8 semaines chez les patients qui souffraient d'œsophagite érosive modérée ou sévère sont présentés au tableau 6.

Tableau 6 : Taux de guérison après 8 semaines, œsophagite érosive modérée ou sévère

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

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

* Statistiquement significatif

DEXILANT[®] à 90 mg a été étudié et n'a pas présenté un avantage clinique supplémentaire par rapport à DEXILANT[®] à 60 mg.

Traitement d'entretien d'une œsophagite érosive guérie

Une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo a été menée dans plusieurs centres chez des patients dont l'œsophagite érosive a été traitée avec succès et dont la guérison a été confirmée par endoscopie⁸. L'étude visait à évaluer le maintien de la guérison et de l'absence de symptômes pendant une période de six mois avec l'administration d'une dose quotidienne de 30 mg ou de 60 mg de DEXILANT[®], avec un groupe témoin recevant un placebo. Au total, 445 patients âgés de 18 à 85 ans (âge médian de 49 ans) ont participé à l'étude, dont 52 % étaient des femmes. Les races étaient réparties de la façon suivante : 90 % de Caucasiens, 5 % de Noirs et 5 % d'autres races.

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

Selon les estimations des taux bruts, 66,4 % des patients traités par DEXILANT[®] à 30 mg ou à 60 mg ont maintenu leur guérison pendant une période de six mois, contre 14,3 % des patients ayant reçu un placebo ($p < 0,00001$) (tableau 7).

Tableau 7 : Taux de non-récidive^a des OE guéries après 6 mois

Nombre de patients (N)^b	Groupe de traitement (dose quotidienne)	Taux de non-récidive (%)
125	DEXILANT [®] 30 mg	66,4 [*]
119	Placebo	14,3

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

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

* Statistiquement significatif par rapport au placebo

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

Les groupes DEXILANT[®] 30 mg et 60 mg ont affiché des pourcentages statistiquement supérieurs ($p < 0,00001$) de périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac et de nuits sans brûlures d'estomac pendant la période de traitement, comparativement au placebo (voir les tableaux 8 et 9).

Tableau 8 : Pourcentage médian de périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive

Groupe de traitement (dose quotidienne)	N	Périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac (% médian)
DEXILANT [®] 30 mg	132	96,1*
DEXILANT [®] 60 mg	147	90,9*
Placebo	141	28,6

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

Tableau 9 : Pourcentage médian de nuits sans brûlures d'estomac dans le cadre de l'étude sur le maintien de la guérison de l'œsophagite érosive

Groupe de traitement (dose quotidienne)	N	Nuits sans brûlures d'estomac (% médian)
DEXILANT [®] 30 mg	132	98,9*
DEXILANT [®] 60 mg	147	96,2*
Placebo	140	71,7

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

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

RGO symptomatique

Une étude avec répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo réalisée dans plusieurs centres chez des patients ayant reçu le diagnostic de RGO symptomatique, principalement sur la base des symptômes qu'ils présentaient⁹. Ces patients qui avaient indiqué que les brûlures d'estomac étaient leur principal symptôme, souffraient de brûlures d'estomac depuis au moins 6 mois, avaient eu des symptômes de brûlure d'estomac au cours des 4 à 7 jours précédant immédiatement la répartition aléatoire et n'avaient pas présenté une œsophagite érosive (confirmé par endoscopie). Cependant, il est possible que ces critères d'inclusion n'aient pas exclu certains patients dont les symptômes n'étaient pas causés par un problème d'acidité. Les patients ont été répartis au hasard dans l'un des groupes de traitement suivants : Une dose quotidienne de 30 mg de DEXILANT[®], une dose quotidienne de 60 mg de DEXILANT[®] et une dose quotidienne de placebo. Au total, 947 patients âgés de 18 à 86 ans (âge médian 48 ans) ont participé à l'étude, dont 71 % de femmes. Les races étaient réparties de la façon suivante : 82 % de Caucasiens, 14 % de Noirs et 4 % d'autres races.

DEXILANT[®] à 30 mg a affiché un pourcentage statistiquement significatif plus élevé de jours avec périodes de 24 heures sans brûlures d'estomac et un pourcentage supérieur de nuits sans brûlures d'estomac comparativement au placebo, selon le journal quotidien des patients sur 4 semaines (voir le tableau 10). DEXILANT[®] à 60 mg a été étudié et n'a pas présenté

d'avantages cliniques supplémentaires par rapport à DEXILANT® à 30 mg.

Tableau 10 : Pourcentages médians d'élimination des brûlures d'estomac durant le traitement de 4 semaines dans l'étude sur les RGO symptomatiques

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

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

Pharmacodynamie

Effets de la sécrétion d'acide gastrique chez les rats et les chiens

Cinq études ont comparé les effets du dexlansoprazole sur la sécrétion basale et stimulée d'acide gastrique chez des rats mâles de Sprague-Dawley (SD) à pylore ligaturé aux effets du lansoprazole. Dans les cinq études, le dexlansoprazole a été plus efficace que le lansoprazole pour faire cesser la sécrétion d'acide gastrique. Dans les études sur la sécrétion basale, la sécrétion stimulée par histamine 2HCl, par chlorure de bétanéchole, par pentagastrine et par 2-désoxy-D-glucose, le lansoprazole a affiché des valeurs d'efficacité respective égales à 63 %, 50 %, 83 %, 31 % et 63 % de l'efficacité observée avec le dexlansoprazole.

Une étude a comparé les effets du dexlansoprazole et du lansoprazole sur la sécrétion stimulée par histamine d'acide gastrique chez des chiens mâles (avec des sacs Heidenhain). Le lansoprazole s'est avéré moins efficace avec une valeur d'efficacité à seulement 45 % de celle correspondant au dexlansoprazole.

Effets chez des rats ayant des lésions des voies digestives

Trois études ont comparé les effets du dexlansoprazole et du lansoprazole sur la formation de lésions des voies digestives chez des rats SD mâles. Dans les trois études, le dexlansoprazole a été plus efficace que le lansoprazole pour supprimer la formation de lésions. Dans des études sur

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

Pharmacocinétique

Une expérience *in situ* a été réalisée chez des rats modifiés chirurgicalement, afin d'explorer les sites gastro-intestinaux d'absorption du dexlansoprazole. Cinq segments de l'appareil digestif (l'estomac, l'intestin grêle supérieur, médian et inférieur, ainsi que le gros intestin) ont été isolés par ligature et du [¹⁴C] dexlansoprazole a été injecté directement dans chaque segment isolé. Des échantillons de sang ont été prélevés après l'administration du médicament et la radioactivité totale du plasma a été mesurée. Les courbes résultantes de concentration de radioactivité totale du plasma dans le temps se sont révélées semblables dans tous les segments des intestins, ce qui indique une absorption semblable dans chaque segment. Au contraire, les concentrations de radioactivité totale du plasma chez des rats ayant reçu une injection intragastrique de [¹⁴C] dexlansoprazole se sont révélées très faibles. L'ensemble de ces résultats suggère que les doses orales de dexlansoprazole sont bien absorbées dans l'intestin grêle et le gros intestin du rat, alors que de très petites quantités sont absorbées dans l'estomac.

Après l'administration de [¹⁴C] dexlansoprazole à des rats pigmentés (Long Evans) et non pigmentés (Sprague-Dawley), la radioactivité provenant du [¹⁴C] dexlansoprazole a été largement et rapidement distribuée dans la plupart des tissus et des organes. Les concentrations maximales de radioactivité provenant du [¹⁴C] dexlansoprazole ont été obtenues dans un délai de 0,5 heure après l'administration du médicament, pour presque tous les tissus testés. Chez les rats non pigmentés, les plus fortes concentrations de radioactivité provenant du [¹⁴C] dexlansoprazole ont été observées dans l'estomac, le foie, les intestins, la glande thyroïde et les reins. Les concentrations de radioactivité totale dans les autres tissus testés ont été généralement semblables ou inférieures aux concentrations dans le plasma au même moment. Vingt-quatre heures après administration, les concentrations de radioactivité totale avaient diminué à des niveaux bas dans tous les tissus des rats non pigmentés, sauf dans la glande thyroïde où le niveau est demeuré relativement élevé. Chez les rats pigmentés, la radioactivité a généralement été distribuée de façon préférentielle au niveau des organes d'élimination. Les plus fortes concentrations de radioactivité ont été observées dans les tissus suivants, hors de l'appareil digestif : le foie, la glande thyroïde, le cortex rénal, la vessie, les reins, la partie médullaire du rein et le tractus uvéal. Des concentrations persistantes de radioactivité dans le tractus uvéal suggèrent que la radioactivité dérivée du [¹⁴C] dexlansoprazole se fixe à la mélanine.

Le dexlansoprazole a été métabolisé en métabolites inactifs par oxydation, réduction et formation subséquente de conjugués de sulfate, de glucuronide et de glutathione. Le dexlansoprazole a été métabolisé dans une large mesure chez les rats et les chiens, mais certaines différences de métabolisation ont été observées entre les espèces, particulièrement dans le plasma et dans l'urine. Initialement, le dexlansoprazole a été un composant majeur dans les profils métaboliques plasmatiques des chiens et des rats. Le sulfure de dexlansoprazole 5-sulfonyloxy était un composant majeur dans le plasma chez des rats mâles et des rats femelles, ainsi que le sulfure de dexlansoprazole 4-glucuronyloxy chez les rats mâles. Dans le plasma des chiens, le dexlansoprazole sulfoné, le dexlansoprazole 5-glucuronyloxy et le dexlansoprazole sulfoné

5-glucuronyloxy ont été des métabolites majeurs. Les conjugués dérivés du glutathione ont été les principaux métabolites dans l'urine des rats, alors que les sulfates et les glucuronides dérivés du dexlansoprazole ont été les principaux métabolites dans l'urine des chiens. Le sulfure de dexlansoprazole 5-hydroxy (M-IV) a été le principal composant retrouvé dans les profils métaboliques des matières fécales, alors que les sulfates et les glucuronides dérivés du dexlansoprazole ont été à l'origine de la majorité des pics de radioactivité observés dans les profils métaboliques biliaires chez les chiens et chez les rats.

Après l'administration d'une dose de [¹⁴C] dexlansoprazole, l'excrétion fécale a été la principale voie d'élimination chez les rats et chez les chiens. Environ 69 à 81 % et 53 à 83 % de la dose radioactive administrée a été récupérée dans les matières fécales des rats et des chiens, respectivement. L'excrétion biliaire de la radioactivité totale sur 96 heures après l'administration orale de [¹⁴C] dexlansoprazole à des rats et des chiens mâles et femelles à voie biliaire cathétérisée a été en moyenne d'environ 51 % et 45 % à 63 % de la dose administrée, respectivement pour chaque espèce. Les sulfates et les glucuronides dérivés du dexlansoprazole ont été à l'origine de la majorité de la radioactivité excrétée dans la bile chez les rats et les chiens. Le taux urinaire de radioactivité provenant du [¹⁴C] dexlansoprazole a été d'environ 15 à 25 % chez les rats et à 13 % à 30 % chez les chiens. Les conjugués dérivés du glutathione ont été les principaux métabolites dans l'urine des rats, alors que les sulfates et les glucuronides dérivés du dexlansoprazole ont été les principaux métabolites dans l'urine des chiens. Aucune quantité de molécule mère inchangée n'a été mesurée dans l'urine, les matières fécales et la bile des rats et des chiens.

Pharmacologie humaine

Effets sur les concentrations de gastrine sérique

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

Effets sur les cellules entérochromaffines-like (cellules ECL)

Aucun cas d'hyperplasie des cellules ECL n'a été signalé dans les échantillons de biopsie gastrique obtenus chez 857 patients traités par DEXILANT[®] à 30 mg, à 60 mg ou à 90 mg pendant une période allant jusqu'à 12 mois. Voir TOXICOLOGIE, cancérogénicité.

Effets sur la repolarisation cardiaque

Une étude a été réalisée pour évaluer la capacité de DEXILANT[®] à prolonger l'intervalle QT/QT_c chez des sujets adultes sains¹⁰. Des doses de 90 mg et de 300 mg de DEXILANT[®] n'ont pas retardé la repolarisation cardiaque par rapport au placebo. Le groupe recevant un médicament témoin positif (moxifloxacine) a produit des intervalles QT/QT_c maximum et

pondérés dans le temps plus élevés (statistiquement significatifs) comparativement au placebo.

Effets de l'administration concomitante de clopidogrel

Le clopidogrel est en partie métabolisé en son métabolite actif par le CYP2C19. Une étude a été menée chez des sujets sains qui étaient des métaboliseurs rapides du CYP2C19. Dans le cadre de cette étude, du clopidogrel à 75 mg était administré seul unquotidiennement ou en concomitance avec DEXILANT[®] à 60 mg (n = 40) pendant une période de 9 jours. L'ASC moyenne du métabolite actif du clopidogrel a été réduite d'environ 9 % (le rapport ASC moyen était de 91 %, IC à 90 % : 86-97 %) lorsque DEXILANT[®] était administré en concomitance, comparativement à l'administration du clopidogrel seul.

Les paramètres pharmacodynamiques ont également été évalués et ceux-ci montraient que l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (induite par l'adénosine-diphosphate [ADP] à 5 µm) était liée au changement du niveau d'exposition au métabolite actif du clopidogrel. La signification clinique de cette observation n'est pas claire.

TOXICOLOGIE

Études multidoses

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

Lors d'une étude de toxicité orale de treize semaines chez des chiens, les animaux ont reçu 5, 15 ou 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole ou 50 mg/kg/jour de lansoprazole. L'exposition systémique au dexlansoprazole a généralement été plus élevée chez les animaux ayant reçu 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole que chez ceux ayant reçu la même dose de lansoprazole. Les effets du dexlansoprazole et du lansoprazole administrés à raison de 50 mg/kg/jour ont été essentiellement les mêmes. Une augmentation du poids de l'estomac de cause pharmacologique a été observée avec 15 et 50 mg/kg/jour de dexlansoprazole, ainsi qu'avec 50 mg/kg/jour de lansoprazole. Les seules manifestations histologiques attribuées à un traitement par le produit testé sont la vacuolation de cellules pariétales et/ou la nécrose de cellules uniques et une légère accumulation de bile dans les canaux hépatocellulaires.

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

Cancérogénicité

Le lansoprazole est un mélange racémique de R- et S-énantiomères. Après l'administration du lansoprazole à des êtres humains et à des animaux, le principal composant circulant dans le plasma est le dexlansoprazole, le R-énantiomère du lansoprazole⁴. Par conséquent, le potentiel cancérigène du dexlansoprazole a été évalué à partir des études existantes sur le lansoprazole. Lors de deux études de cancérogénicité d'une durée de 24 mois, des rats de Sprague-Dawley ont reçu oralement du lansoprazole à raison de 5 à 150 mg/kg/jour, soit de 1 à 40 fois l'exposition sur la base de la surface corporelle (en mg/m²) d'une personne de 50 kg de taille moyenne (surface corporelle de 1,46 m²) en tenant compte que la dose recommandée de lansoprazole chez l'humain est de 30 mg/jour (22,2 mg/m²). Le lansoprazole a produit une hyperplasie des cellules ECL gastriques liée à la dose et des tumeurs carcinoïdes à cellules ECL chez les rats mâles et femelles (voir PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie humaine).

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

dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle), on a observé un cas d'adénome à cellules interstitielles du testicule chez un rat.

Dans une étude de cancérogénicité d'une durée de 24 mois, des souris CD-1 ont reçu oralement du lansoprazole à raison de 15 à 60 mg/kg/jour, soit de 2 à 80 fois la dose recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle. Le lansoprazole a produit une incidence accrue, liée à la dose, d'hyperplasie des cellules ECL gastriques. Le lansoprazole a également induit une faible incidence, non liée à la dose, de tumeurs carcinoïdes dans la muqueuse gastrique dans plusieurs groupes de dosage (une souris femelle dans le groupe de 15 mg/kg/jour, une souris mâle dans le groupe de 150 mg/kg/jour, ainsi que 2 mâles et 1 femelle dans le groupe de 300 mg/kg/jour). Il a également produit une incidence accrue de tumeurs du foie (adénome et carcinome hépatocellulaires). Les incidences de tumeurs chez les souris mâles ayant reçu 300 et 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit de 40 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle) et chez les souris femelles ayant reçu 150 à 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit de 20 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle) ont dépassé les plages d'incidence normale chez des témoins historiques pour cette souche de souris. Des adénomes de « rete testis » ont été observés chez les souris mâles ayant reçu 75 à 600 mg/kg/jour de lansoprazole (soit 10 à 80 fois la dose de lansoprazole recommandée pour des êtres humains en fonction de leur surface corporelle).

Propriétés mutagènes

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

Reproduction et tératologie

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

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

preuve de perte de fertilité ou de dommages aux fœtus attribuables au lansoprazole.

RÉFÉRENCES

1. Vakily M, Lee RD, Wu J, Gunawardhana L, Mulford D. Drug interaction studies with dexlansoprazole modified release (TAK-390MR), a proton pump inhibitor with a dual delayed-release formulation: results of four randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre studies. *Clin Drug Invest.* 2009;29:35-50.
2. Vakily M, Zhang W, Wu J, Atkinson SN, Mulford D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a known active PPI with a novel Dual Delayed Release technology, dexlansoprazole MR: a combined analysis of randomized controlled clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:627-38.
3. Metz DC, Vakily M, Dixit T, Mulford D. Review article: dual delayed release formulation of dexlansoprazole MR, a novel approach to overcome the limitations of conventional single release proton pump inhibitor therapy. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009;29(9): 928-37.
4. Katsuki H, Yagi H, Arimori K, Nakano M, Fujiyama S, et coll. Determination of R(+)- and S(-)-lansoprazole using chiral stationary-phase liquid chromatography and their enantioselective pharmacokinetics in humans. *Pharma Res.* 1996;13:611-5.
5. Lee RD, Vakily M, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. Clinical trial: the effect and timing of food on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR, a novel Dual Delayed Release formulation of a proton pump inhibitor--evidence for dosing flexibility. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009;29:824-33.
6. Lee RD, Mulford D, Wu J, Atkinson SN. The effect of time-of-day dosing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of dexlansoprazole MR: evidence for dosing flexibility with a Dual Delayed Release proton pump inhibitor. *Alimen Pharmacol Ther.* 2010;9:1001-11.
7. Sharma P, Shaheen NJ, Perez MC, Pilmer BL, Lee M, Atkinson SN, Peura D. Clinical trials: healing of erosive oesophagitis with dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with a novel dual delayed-release formulation--results from two randomized controlled studies. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009;29:731-41.
8. Metz DC, Howden CW, Perez MC, Larsen L, O'Neil J, Atkinson SN. Clinical trial: dexlansoprazole MR, a proton pump inhibitor with dual delayed-release technology, effectively controls symptoms and prevents relapse in patients with healed erosive oesophagitis. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009;29:742-54.
9. Fass R, Chey WD, Zakko SF, Andhivarothai N, Palmer RN, Perez MC, Atkinson SN. Clinical trial: the effects of the proton pump inhibitor dexlansoprazole MR on daytime and nighttime heartburn in patients with nonerosive reflux disease. *Alimen Pharmacol Ther.* 2009;29:1261-72.
10. Vakily M, Wu JT, Atkinson SN. Lack of electrocardiographic effect of dexlansoprazole MR, a novel modified-release formulation of the proton pump inhibitor dexlansoprazole, in healthy subjects. *J Clin Pharmacol.* (sous presse en 2009).
11. Frelinger AL III, Lee RD, Mulford DJ, Wu JT, Nudurupati S, Nigam A, Brooks JK,

Bhatt DL, Michelson AD. A randomized, 2-period, crossover design study to assess the effects of dextralansoprazole, lansoprazole, esomeprazole and omeprazole on the steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel in healthy volunteers, *J Am Coll Cardiol* 2012;59(14):1304-11. Annexe supplémentaire en ligne à l'adresse <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510971200246X>

DEXILANT[®] est une marque déposée de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

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

Pr DEXILANT[®] (dexlansoprazole) en capsules à libération retardée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre DEXILANT[®] et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de DEXILANT[®].

Pourquoi DEXILANT[®] est-il utilisé?

DEXILANT[®] est utilisé chez les adultes pour :

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

Comment DEXILANT[®] agit-il?

DEXILANT[®] est ce que l'on appelle un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Il réduit la quantité d'acide produite par votre estomac.

Lorsque vous prenez DEXILANT[®], une partie du médicament est libérée dans votre organisme de façon précoce et le reste plusieurs heures plus tard pour qu'il continue à agir.

Quels sont les ingrédients de DEXILANT[®]?

Ingrédients médicinaux : dexlansoprazole.

Ingrédients non médicinaux :

Granules des capsules : dioxyde de silicium colloïdal, hydroxypropylcellulose, hypromellose 2910, hydroxypropylcellulose faiblement substituée, carbonate de magnésium, copolymère d'acide méthacrylique, polyéthylène glycol 8000, polysorbate 80, sucrose, sphères de sucre, talc, dioxyde de titane et citrate de triéthyle.

Enveloppe de la capsule : carraghénine, hypromellose et chlorure de potassium.

Colorant de l'enveloppe des capsules : le bleu contient du bleu FD&C n° 2 laque d'aluminium; le gris contient de l'oxyde de fer noir, et les deux contiennent du dioxyde de titane.

DEXILANT[®] est offert sous les formes posologiques qui suivent :

- Capsules de 30 mg ou de 60 mg.

Ne prenez pas DEXILANT[®] dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique à DEXILANT[®] ou à l'un de ses ingrédients (voir **Quels sont les ingrédients de DEXILANT[®]?**).
- Vous prenez actuellement un médicament appelé rilpivirine.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DEXILANT[®], afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

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

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

Autres mises en garde à connaître :

DEXILANT[®] peut soulager vos symptômes liés au reflux acide, mais vous pourriez encore avoir de graves problèmes d'estomac. Parlez à votre médecin si vos symptômes persistent.

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

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

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

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

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits alternatifs; etc.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DEXILANT® :

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

Comment prendre DEXILANT® :

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

Compote de pommes :

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

Eau dans une seringue orale :

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

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

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

Dose habituelle :

La dose recommandée n'est pas la même pour toutes les indications. Votre médecin vous aura

indiqué quelle dose vous devez prendre selon l'affection dont vous êtes atteint. Suivez à la lettre les instructions de votre médecin.

Affection	Dose chez l'adulte	Fréquence	Durée du traitement
Guérison d'une œsophagite érosive	60 mg	Une fois par jour	Jusqu'à 8 semaines
Maintien de la guérison de l'œsophagite érosive	30 à 60 mg	Une fois par jour	Jusqu'à 6 mois
Symptômes du RGO non érosif	30 mg	Une fois par jour	4 semaines

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de DEXILANT[®], communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à DEXILANT[®]?

Comme tous les médicaments, DEXILANT[®] peut entraîner des effets secondaires. Les effets secondaires graves sont peu fréquents. La liste d'effets secondaires ci-dessous ne comprend pas tous ceux susceptibles de survenir pendant la prise de DEXILANT[®].

Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants :

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

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

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

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

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est sévère uniquement	Dans tous les cas	
RARE Colite à <i>Clostridium difficile</i> (inflammation de l'intestin). Les symptômes incluent une diarrhée sévère (aqueuse ou sanglante), de la fièvre, une douleur ou une sensibilité abdominale.			✓
Problèmes de foie (hépatite ou cholestase). Les symptômes incluent une urine foncée et des selles pâles, le jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), une douleur gastrique.		✓	
Convulsion ou crise épileptique			✓
Réactions allergiques graves (anaphylaxie). Les symptômes incluent une éruption cutanée grave, des démangeaisons ou de l'urticaire, le gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou d'autres parties du corps. Essoufflement, respiration sifflante ou difficultés respiratoires.			✓
Réactions cutanées graves. Les symptômes incluent une éruption cutanée étendue, des démangeaisons ou de l'urticaire, la desquamation de la peau et des ampoules sur la peau, la bouche, le nez, les yeux et les organes génitaux.			✓

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

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);

- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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

Conservation

Conservez DEXILANT[®] à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée de et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de DEXILANT[®] :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant <http://www.takedacanada.com>, ou téléphonant 1-866-295-4636.

Le présent dépliant a été rédigé par Takeda Canada Inc.

DEXILANT[®] est une marque déposée de Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. utilisée sous licence par Takeda Canada Inc.

Dernière révision : le 26 mars 2018