

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lansoprazole Teva 15 mg gélules gastrorésistantes
Lansoprazole Teva 30 mg gélules gastrorésistantes

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 15 mg de lansoprazole.
Chaque gélule contient 30 mg de lansoprazole.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque gélule à 15 mg contient 60,02 mg de saccharose.
Chaque gélule à 30 mg contient 120,03 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastrorésistante.

15 mg : Gélule en gélatine de taille 3, avec une coiffe opaque blanche et un corps opaque blanc, contenant des microgranules blancs à beiges. Les gélules portent des inscriptions à l'encre noire : la lettre « L » sur la coiffe et le nombre « 15 » sur le corps.

30 mg : Gélule en gélatine de taille 1, avec une coiffe opaque blanche et un corps opaque blanc, contenant des microgranules blancs à beiges. Les gélules portent des inscriptions à l'encre noire : la lettre « L » sur la coiffe et le nombre « 30 » sur le corps.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lansoprazole Teva est indiqué chez les adultes.

- Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique
- Traitement de l'œsophagite de reflux
- Prophylaxie de l'œsophagite de reflux
- Eradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en administration concomitante avec une antibiothérapie adéquate pour le traitement des ulcères associés à *H. pylori*
- Traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénins associés à l'administration d'AINS chez les patients nécessitant la poursuite d'un traitement par AINS
- Prophylaxie de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique associés à l'administration d'AINS chez les patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant la poursuite d'un traitement par AINS
- Reflux gastro-œsophagien symptomatique
- Syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'ulcère duodéal

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. En l'absence d'une guérison complète au cours de cette période, poursuivre le traitement à la même dose pendant 2 semaines supplémentaires.

Traitement de l'ulcère gastrique

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère guérit généralement en 4 semaines, mais en l'absence d'une guérison complète au cours de cette période, poursuivre le traitement à la même dose pendant 4 semaines supplémentaires.

Traitement d'œsophagite de reflux

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. En l'absence d'une guérison complète au cours de cette période, poursuivre le traitement à la même dose pendant 4 semaines supplémentaires.

Prophylaxie de l'œsophagite de reflux

15 mg une fois par jour. La dose peut être augmentée à 30 mg par jour si nécessaire.

Eradication d'*Helicobacter pylori*

Au cours du choix de la thérapie combinée adéquate, tenir compte des directives officielles locales concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (généralement 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours) et l'utilisation adéquate des agents antibactériens.

La dose recommandée est de 30 mg de lansoprazole 2 fois par jour pendant 7 jours, en association avec l'une des combinaisons suivantes :

- a) 250 à 500 mg de clarithromycine deux fois par jour + 1 g d'amoxicilline deux fois par jour
- b) 250 mg de clarithromycine deux fois par jour + 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour

Des taux d'éradication de *H. pylori* allant jusqu'à 90 % sont obtenus lorsqu'on associe la clarithromycine avec le lansoprazole et l'amoxicilline ou le métronidazole.

Six mois après un traitement d'éradication réussi, le risque de réinfection est faible et une récurrence est donc improbable.

L'utilisation d'un schéma à base de 30 mg de lansoprazole deux fois par jour, de 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et de 400 à 500 mg de métronidazole deux fois par jour, a également été évalué. Des taux d'éradication plus faibles ont été observés en utilisant cette association, par rapport aux schémas à base de clarithromycine. Cette association peut s'avérer adéquate pour les patients ne pouvant pas prendre de la clarithromycine dans le cadre d'une thérapie d'éradication, lorsque les taux locaux de résistance au métronidazole sont faibles.

Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénins associés à l'administration d'AINS chez les patients nécessitant la poursuite d'un traitement par AINS

30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. En l'absence d'une guérison complète, poursuivre le traitement pendant 4 semaines supplémentaires. Chez les patients à risque ou ayant des ulcères difficiles à guérir, une durée de traitement plus longue et/ou une plus forte dose doit être probablement utilisée.

Prophylaxie de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique associés à l'administration d'AINS chez les patients à risque (tels que les patients âgés de plus de 65 ans ou ayant des antécédents de l'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS

15 mg une fois par jour. Si le traitement échoue, utiliser la dose de 30 mg une fois par jour.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique

La dose recommandée est de 15 mg ou 30 mg par jour. Le soulagement des symptômes s'obtient rapidement. Envisager un ajustement individuel de la dose. Si les symptômes ne s'améliorent pas dans les 4 semaines avec une dose quotidienne de 30 mg, il est recommandé d'effectuer des examens complémentaires.

Syndrome de Zollinger-Elison

La dose initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. Ajuster la dose de manière individuelle et poursuivre le traitement aussi longtemps que cela s'avère nécessaire. Des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la dose quotidienne nécessaire dépasse 120 mg, elle doit s'administrer en deux prises distinctes.

Populations spéciales

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire de modifier la dose chez les patients ayant une altération de la fonction rénale.

Insuffisance hépatique

Les patients ayant une altération modérée ou sévère de la fonction hépatique doivent faire l'objet d'une surveillance régulière et il est recommandé de réduire la dose quotidienne de 50 % chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Personnes âgées

En raison d'une réduction de la clairance du lansoprazole chez les patients âgés, il peut s'avérer nécessaire d'ajuster la dose en fonction des besoins individuels. Ne pas dépasser une dose quotidienne de 30 mg chez les patients âgés, sauf en cas d'absolue nécessité.

Population pédiatrique

L'utilisation de lansoprazole est déconseillée chez les enfants car les données cliniques sont limitées (voir rubrique 5.2) et les études sur les jeunes animaux ont montré des résultats dont la pertinence humaine est actuellement inconnue (voir rubrique 5.3). Éviter le traitement des jeunes enfants de moins de un an, car les données disponibles n'ont révélé aucun effet bénéfique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

Mode d'administration

Pour un effet optimal, prendre les gélules de lansoprazole une fois par jour le matin, sauf en cas d'éradication de *H. pylori*, où le traitement doit s'administrer deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

Prendre le lansoprazole au moins 30 minutes avant les repas (voir rubrique 5.2). Avaler les gélules entières, avec une boisson.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les études et la pratique clinique suggèrent que les gélules peuvent être ouvertes et que les granules peuvent être mélangés à une petite quantité d'eau, de jus de pomme/tomate ou saupoudrés dans une petite quantité d'aliments mous (p. ex. yaourt, compote de pommes) pour faciliter l'administration. Les gélules peuvent également être ouvertes et les granules mélangés à 40 ml de jus de pomme pour l'administration au moyen d'une sonde nasogastrique (voir rubrique 5.2). Après préparation de la suspension ou du mélange, administrer immédiatement le médicament.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tumeur maligne gastrique

Comme c'est le cas avec d'autres thérapies antiulcéreuses, avant d'instaurer le traitement d'un ulcère gastrique par lansoprazole, exclure la présence d'une tumeur maligne gastrique car le lansoprazole peut en masquer les symptômes et en différer ainsi le diagnostic.

Inhibiteur de la protéase du VIH

L'administration concomitante de lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est déconseillée en raison de la réduction significative de leur biodisponibilité (voir section 4.5).

Hypomagnésémie

Une hypomagnésémie sévère a été rarement rapportée chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole pendant au moins trois mois, et dans la plupart des cas pendant un an. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles qu'une fatigue, une tétanie, un délire, des convulsions, des étourdissements et des arythmies ventriculaires peuvent survenir. Elles peuvent néanmoins débuter d'une manière insidieuse et passer inaperçues. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie et une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie s'améliorait grâce à l'administration de magnésium et à l'arrêt du traitement par l'IPP.

Chez les patients devant subir un traitement prolongé ou prenant des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments susceptibles d'induire une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de santé doivent envisager une détermination des taux de magnésium avant le début du traitement par IPP, puis périodiquement pendant le traitement.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Lansoprazole, comme tout médicament antiacide, peut réduire l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'une hypochlorhydrie ou d'une achlorhydrie. Cet aspect doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves corporelles réduites ou présentant des facteurs de risque d'absorption réduite de la vitamine B12 dans le cadre d'un traitement à long terme, ou si les symptômes respectifs sont observés.

Insuffisance hépatique

Le lansoprazole doit s'utiliser avec prudence chez les patients ayant une dysfonction hépatique modérée et sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Atteinte rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (NTI) a été observée chez des patients prenant du lansoprazole. Cet effet indésirable peut survenir à tout moment durant la période de traitement par lansoprazole (voir rubrique 4.8). Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

Le lansoprazole doit être interrompu en cas de suspicion de NTI, et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Infections gastro-intestinales causées par des bactéries

Le lansoprazole, comme tous les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), peut augmenter les taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Cela peut conduire à une augmentation du risque d'infections gastro-intestinales dues à des bactéries, telles que *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Chez les patients souffrant d'ulcères gastroduodénaux, envisager la possibilité d'une infection à *H. pylori* en tant que facteur étiologique.

Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques pour le traitement d'éradication de *H. pylori*, alors le résumé des caractéristiques du produit de ces antibiotiques doivent également être suivies.

Traitement à long terme

Étant donné que les données de sécurité sont limitées concernant les patients recevant un traitement d'entretien depuis plus de 1 an, réévaluer régulièrement le traitement et effectuer une analyse approfondie du rapport risques/bénéfices chez ces patients.

Troubles gastro-intestinaux

De très rares cas de colite ont été rapportés chez des patients prenant du lansoprazole. En cas de diarrhée sévère et/ou persistante, l'interruption de la thérapie doit donc être envisagée.

Co-administration avec des AINS

Le traitement dans le cadre de la prévention des ulcères gastroduodénaux chez les patients nécessitant la poursuite d'un traitement par AINS doit se limiter aux patients à haut risque (p. ex. antécédents d'hémorragie, de perforation ou d'ulcère au niveau gastro-intestinal, âge avancé, utilisation concomitante de médicaments connus pour augmenter le risque d'effets indésirables au niveau GI supérieur [p. ex. corticostéroïdes ou anticoagulants], présence d'un facteur de comorbidité sévère ou utilisation prolongée de doses maximales recommandées d'AINS).

Fractures osseuses

IPP's, surtout en cas d'utilisation de doses élevées et de traitement prolongé (> 1 an), peuvent augmenter légèrement le risque de fractures de la hanche, du poignet et de la colonne, principalement chez les patients âgés ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter de 10 à 40 % le risque global de fractures. Une part de cette augmentation peut être due à d'autres facteurs de risque. Les patients à risque d'ostéoporose doivent recevoir des soins conformes aux directives cliniques actuelles et doivent recevoir un apport adéquat de vitamine D et de calcium.

Lupus érythémateux cutané subaigu (LECS)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont associés à des cas très occasionnels de LECS. Si des lésions se développent, notamment sur les zones cutanées exposées au soleil, et si elles s'accompagnent d'arthralgie, le patient doit consulter un médecin rapidement et le professionnel de santé doit envisager d'arrêter lansoprazole. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

Interférence avec les tests de laboratoire

L'augmentation du taux de Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, le traitement par lansoprazole doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si les taux de CgA et de gastrine ne se sont pas normalisés après la mesure initiale, les mesures doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement par inhibiteur de la pompe à protons.

Excipients

Saccharose

Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets du lansoprazole sur d'autres médicaments

Médicaments dont l'absorption dépend du pH

Le lansoprazole peut interférer avec l'absorption des médicaments pour lesquels la biodisponibilité dépend du pH gastrique.

Inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante de lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, dont l'absorption dépend du pH intragastrique acide, tels que l'atazanavir et le nelfinavir, est déconseillée en raison de la réduction significative de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.4).

Kétoconazole et itraconazole

L'absorption de kétoconazole et d'itraconazole au niveau du tube gastro-intestinal augmente en présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut mener à l'atteinte de concentrations sous-thérapeutiques de kétoconazole et d'itraconazole. Cette association doit donc être évitée.

Digoxine

L'administration concomitante de lansoprazole et de digoxine peut donner lieu à une augmentation des taux plasmatiques de digoxine. Chez les patients déjà sous digoxine, contrôler les taux plasmatiques de digoxine et en ajuster la dose si cela s'avère nécessaire lorsqu'on instaure ou arrête le traitement par lansoprazole.

Méthotrexate

L'utilisation concomitante de méthotrexate à haute dose peut augmenter les taux de méthotrexate et/ou de son métabolite et prolonger leur présence dans le sérum, pouvant alors entraîner des toxicités dues au méthotrexate. Aussi, en cas d'utilisation de méthotrexate à haute dose, il convient d'envisager un arrêt temporaire du lansoprazole.

Warfarine

L'administration concomitante de lansoprazole 60 mg et de warfarine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine ou de l'INR. Toutefois, des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés chez des patients prenant des IPP et de la warfarine en concomitance. Les augmentations de l'INR et du temps de prothrombine peuvent entraîner un saignement anormal, voire le décès. Il peut s'avérer nécessaire de surveiller les patients traités par lansoprazole et warfarine en concomitance, afin de déceler une éventuelle augmentation de l'INR et du temps de prothrombine, et plus particulièrement au début ou à la fin du traitement concomitant.

Médicaments métabolisés par les enzymes P450

Le lansoprazole peut induire une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Il est conseillé d'être prudent lorsqu'on associe le

lansoprazole avec des médicaments métabolisés par cette enzyme et ayant un index thérapeutique étroit.

Théophylline

Le lansoprazole induit une réduction des concentrations plasmatiques de théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique prévu à une dose déterminée. Une contrôle des patients est nécessaire pendant l'associations de lansoprazole et théophylline.

Tacrolimus

L'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques du tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la gp-P). L'administration de lansoprazole augmentait jusqu'à 81 % l'exposition moyenne au tacrolimus. Il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus lorsqu'on instaure ou arrête le traitement concomitant par lansoprazole,

Médicaments transportés par la glycoprotéine-P

On a observé qu'en milieu *in vitro*, le lansoprazole inhibe la protéine de transport glycoprotéine-P (gp-P). On ignore la pertinence clinique de cette observation.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole

Médicaments inhibant le CYP2C19

Fluvoxamine

Une réduction de la dose peut être envisagée lorsqu'on associe le lansoprazole avec l'inhibiteur du CYP2C19 fluvoxamine. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole augmentent jusqu'à 4 fois.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4

Des inducteurs enzymatiques ayant un effet sur le CYP2C19 et le CYP3A4, tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent diminuer considérablement les concentrations plasmatiques de lansoprazole.

Autres

Sucralfate/antiacides

Le sucralfate/les antiacides peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole. Le lansoprazole doit donc se prendre au moins une heure après la prise de ces médicaments.

Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens

Aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée entre le lansoprazole et les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, même si aucune étude formelle d'interactions n'a été réalisée à ce sujet.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de lansoprazole chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, le travail ou le développement post-natal.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation du lansoprazole pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel humain. Des études chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de lansoprazole dans le lait.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec lansoprazole en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée chez l'homme concernant les effets du lansoprazole sur la fertilité. Chez le rat, le lansoprazole n'a pas affecté la fertilité des mâles et des femelles.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des effets indésirables tels que des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et une somnolence, peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Dans ces situations, les capacités de réaction peuvent diminuer.

4.8 Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies de la manière suivante : fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour tous les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché, il n'est pas possible d'appliquer une fréquence aux effets indésirables et ils sont, par conséquent, mentionnés comme « fréquence indéterminée ».

Classe de systèmes d'organes \ Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie*, éosinophilie, leucopénie*	Anémie	Agranulocytose*, pancytopenie*	
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hyponatrémie*, Hypomagnésémie*, hypocalcémie* [□] , hypokaliémie* [□] (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucination, confusion,		Hallucinations visuelles
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements		Agitation, vertiges, paresthésies, somnolence, tremblements		
Affections oculaires			Troubles de la vision		
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhée, gastralgies, constipation, vomissements,		Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite,	Colite*, stomatite	

Classe de systèmes d'organes \ Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	flatulence, sécheresse buccale ou sécheresse de la gorge, polypes des glandes fundiques (bénins)		altérations du goût		
Affections hépatobiliaires	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques		Hépatite, ictère		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, prurit, éruption cutanée		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique *	Lupus érythémateux cutané subaigu * (voir rubrique 4.4)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgies, myalgies, fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir rubrique 4.4.)			
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)		
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème	Fièvre, hyperhidrose, œdème de Quincke, anorexie, impuissance		
Investigations				Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie	

* Effets indésirables qui ont été observés lors de la post-approbation du dexlansoprazole (étant donné que ces effets sont rapportés volontairement à partir d'une population de taille incertaine, la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles).

□ Une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie peuvent être liées à la survenue d'une hypomagnésémie (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des

médicaments et des produits de santé - Division Vigilance – Boîte Postale 97 - 1000
BRUXELLES Madou - Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail: adr@afmps.be.

4.9 Surdosage

Chez l'être humain, on ignore les effets d'un surdosage de lansoprazole (même si la toxicité aiguë semble faible). On ne peut donc fournir aucune instruction concernant le traitement d'un tel surdosage. Néanmoins, au cours d'études cliniques, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole par voie orale et jusqu'à 90 mg de lansoprazole par voie intraveineuse, ont été administrées sans observer d'effets indésirables significatifs.

Veillez consulter la rubrique 4.8 pour des informations concernant les éventuels symptômes d'un surdosage de lansoprazole.

En cas de suspicion d'un surdosage, surveiller le patient. Le lansoprazole ne s'élimine pas significativement par hémodialyse. Si nécessaire, il est recommandé d'effectuer un lavage gastrique, d'administrer du charbon activé et d'appliquer un traitement symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Inhibiteurs de la pompe à protons
Code ATC : A02BC03

Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il inhibe l'étape finale de la production d'acide gastrique, en inhibant l'activité de l'H⁺/K⁺ ATPase des cellules pariétales de l'estomac. Cette inhibition est dose-dépendante et réversible, et l'effet s'applique tant au niveau de la sécrétion basale que de la sécrétion induite par stimulation d'acide gastrique. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide, puis réagit avec le groupe thiol de l'H⁺/K⁺ ATPase, ce qui provoque une inhibition de l'activité enzymatique.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique

Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons des cellules pariétales. Une dose orale unique de lansoprazole inhibe d'environ 80 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Après des administrations quotidiennes répétées durant sept jours, une inhibition d'environ 90 % de la sécrétion d'acide gastrique est obtenue. L'effet sur la sécrétion basale d'acide gastrique est similaire. Une dose orale unique de 30 mg réduit d'environ 70 % la sécrétion basale d'acide gastrique, et les symptômes des patients sont ainsi soulagés dès la prise de la toute première dose. Après des administrations répétées durant huit jours, la réduction s'élève à environ 85 %. Un soulagement rapide des symptômes s'obtient avec une gélule (à 30 mg) par jour, et la plupart des patients ayant un ulcère duodénal se rétablissent dans les 2 semaines ; pour les patients ayant un ulcère gastrique et une œsophagite de reflux, c'est également le cas dans les 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement où les antibiotiques adéquats peuvent être efficaces contre *H. pylori*.

Pendant le traitement par des médicaments antisécrétoires, la concentration sérique de gastrine augmente en réaction à la diminution de la sécrétion acide. De même, le taux de CgA augmente à cause de la diminution de l'acidité gastrique. L'augmentation du taux de CgA peut interférer avec les tests réalisés pour l'exploration des tumeurs neuroendocrines.

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de

permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lansoprazole est un mélange racémique de deux énantiomères actifs qui sont métabolisés en formes actives dans l'environnement acide des cellules pariétales. Étant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acide gastrique, il est administré par voie orale sous une/des forme(s) à enrobage entérique à absorption systémique.

Absorption et distribution

Le lansoprazole présente une biodisponibilité élevée (80 à 90 %) après l'administration d'une seule dose. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2 heures. La prise d'aliments ralentit la vitesse d'absorption du lansoprazole et diminue la biodisponibilité d'environ 50 %. Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 97 %.

Des études ont révélé que les granules obtenus après l'ouverture d'une gélule induisent une ASC équivalente à celle obtenue avec la gélule intacte si les granules sont mis en suspension dans une petite quantité de jus d'orange, de jus de pomme ou de jus de tomate, ou mélangés avec une cuillère à soupe de compote de pomme ou de poire, ou saupoudrés sur une cuillère à soupe de yaourt, de pudding ou de fromage frais. Une ASC équivalente a également été observée pour des granules mis en suspension dans du jus de pomme et administrés au moyen d'une sonde naso-gastrique.

Biotransformation et élimination

Le lansoprazole est principalement métabolisé dans le foie et les métabolites sont excrétés par voie rénale et biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également au métabolisme. La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est de 1 à 2 heures après l'administration de doses uniques ou multiples à des sujets sains. Il n'existe aucun signe d'accumulation après l'administration de doses multiples à des sujets sains. Des dérivés sulfones, sulfures et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites n'ont aucune activité anti-sécrétoire ou n'exercent qu'une très faible activité anti-sécrétoire.

Une étude réalisée avec du lansoprazole marqué au ¹⁴C a indiqué qu'environ un tiers de la quantité administrée était excrétée dans l'urine et deux tiers se retrouvaient dans les selles.

Autre populations particulières

Personnes âgées

La clairance du lansoprazole est réduite chez les patients âgés, avec une demi-vie d'élimination qui augmente d'environ 50 % à 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales n'étaient pas augmentées chez les patients âgés.

Population pédiatrique

L'évaluation de la pharmacocinétique chez des enfants âgés de 1 à 17 ans a révélé une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour les enfants pesant moins de 30 kg et de 30 mg pour les enfants ayant un poids supérieur. L'évaluation d'une dose de 17 mg/m² de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids corporel a également induit une exposition comparable au lansoprazole chez les enfants âgés de 2-3 mois à un an, par rapport aux adultes.

Une exposition plus élevée au lansoprazole par rapport aux adultes a été observée chez des nourrissons âgés de moins de 2 à 3 mois, avec des doses de 1,0 mg/kg et de 0,5 mg/kg de poids corporel, administrées sous la forme d'une dose unique.

Insuffisance hépatique

L'exposition du lansoprazole est doublée chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et beaucoup plus forte chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Métaboliseurs lents pour le CYP2C19

Le CYP2C19 présente un polymorphisme génétique et 2 à 6 % de la population, les dits « métaboliseurs lents » (ML), sont homozygotes pour un allèle mutant du CYP2C19 et ne disposent donc pas d'une enzyme CYP2C19 fonctionnelle. Chez les ML, l'exposition au lansoprazole est beaucoup plus élevée que chez les métaboliseurs rapides (MR).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Au cours de deux études de carcinogénicité réalisées chez le rat, le lansoprazole a induit une hyperplasie dépendante de la dose des cellules ECL gastriques et des tumeurs carcinoïdes à cellules ECL associées à une hypergastrinémie secondaire à l'inhibition de la sécrétion acide.

Une métaplasie intestinale a également été observée, ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes à cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, une atrophie de la rétine était observée. Chez le singe, le chien ou la souris, cet effet n'a pas été observé.

Au cours d'études de carcinogénicité réalisées chez la souris, une hyperplasie dépendante de la dose des cellules ECL gastriques s'est développée ainsi que des tumeurs hépatiques et des adénomes testiculaires.

On ignore la pertinence clinique de ces observations.

Etudes sur les jeunes animaux

Des études sur des jeunes rats (étude de 8 semaines, étude de titration de la dose toxicocinétique de 6 semaines, étude de sensibilité au développement) couvrant la population pédiatrique de moins de 12 ans ont montré une incidence accrue d'épaississement des valves cardiaques. Les résultats se sont inversés ou ont tendance à être réversibles après une période de récupération sans médicament de 4 semaines. Les jeunes rats âgés de moins de 21 jours après la naissance (âge équivalent à environ 2 ans chez l'homme) étaient plus sensibles au développement d'un épaississement de la valve cardiaque. La marge de sécurité par rapport à l'exposition humaine attendue est de l'ordre de 3 à 6 fois l'exposition dans les études sur les jeunes basées sur l'ASC à une dose de sans-effet-observé (NOEL) (étude de 8 semaines, étude de titration de la dose toxicocinétique de 6 semaines) ou un niveau de dose minimale avec effet observé (LOEL) (étude de sensibilité au développement).

La pertinence de ces résultats pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granules gastro-résistants :

Sphères de sucre (saccharose, amidon de maïs)

Povidone (K-30)

Laurylsulfate de sodium

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Phosphate trisodique x 12 H₂O

Hypromellose

Talc

Copolymère d'acide métacrylique et d'acrylate d'éthyle (1:1) dispersion 30%

Citrate de triéthyle

Dioxyde de titane (E171)

Enveloppe de la gélule :

Corps :

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Coiffe :

Dioxyde de titane (E171)

Gélatine

Encre :

Gomme laque

Propylène glycol

Hydroxyde d'ammonium

Hydroxyde de potassium

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

Lansoprazole Teva 15 mg gélules gastrorésistantes

Durée de conservation après la première ouverture du flacon : 56 jours.

Lansoprazole Teva 30 mg gélules gastrorésistantes

Durée de conservation après la première ouverture des flacons de 7, 14 ou 28 gélules : 28 jours.

Durée de conservation après la première ouverture des flacons de 49, 50 ou 56 gélules : 56 jours.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballages sous plaquettes (aluminium/aluminium) contenant des gélules gastrorésistantes.
Flacons (flacons en PEHD munis d'un bouchon en PP et d'un agent dessicatif) contenant des gélules gastrorésistantes.

Présentations de 7, 7x1, 10, 10x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 50, 50x1, 50x1 (emballage hospitalier), 56, 56x1, 60, 60x1, 90, 90x1, 98, 98x1, 100, 100x1 gélules gastrorésistantes (plaquettes) et de 7, 14, 28, 49, 50, 56, 98 (2x49), 100 (2x50) gélules gastrorésistantes (flacons).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Teva Pharma Belgium S.A.
Laarstraat 16
B-2610 Wilrijk

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

15 mg (plaquette): BE467680
15 mg (flacon): BE467697
30 mg (plaquette): BE467706
30 mg (flacon): BE467715

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 15/12/2014.
Date de dernier renouvellement: 11/03/2019.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du RCP : 01/2023.
Date d'approbation du RCP : 01/2023.