

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lansoprazol Krka 15 mg gélules gastro-résistantes
Lansoprazol Krka 30 mg gélules gastro-résistantes

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 81,5 mg de saccharose.
Chaque gélule à 30 mg contient 161 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Lansoprazol Krka 15 mg: Gélules gastro-résistantes en gélatine de couleur blanche/brun-rouge. Chaque gélule contient des granulés gastro-résistants de teinte blanche à brun clair ou rose clair.
Lansoprazol Krka 30 mg: Gélules gastro-résistantes en gélatine de couleur blanche. Chaque gélule contient des granulés gastro-résistants de teinte blanche à brun clair ou rose clair.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lansoprazol Krka est indiqué chez les adultes.

- Traitement de l'ulcère duodéal et gastrique.
- Traitement de l'œsophagite de reflux.
- Prophylaxie de l'œsophagite de reflux.
- Eradication d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), administré conjointement à un traitement antibiotique approprié au traitement des ulcères associés à *H. pylori*.
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux bénins associés à l'utilisation d'AINS chez les patients nécessitant un traitement continu par AINS.
- Prophylaxie des ulcères gastriques et duodénaux associés à l'utilisation d'AINS chez les patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu.
- Gastro-œsophagite de reflux symptomatique.
- Syndrome de Zollinger-Ellison.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour un effet optimal, Lansoprazol Krka doit être pris une fois par jour, le matin, excepté lorsqu'il est utilisé pour l'éradication de *H. pylori*, car le traitement doit alors être pris deux fois par jour, une fois

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 1 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

le matin et une fois le soir.

Traitement de l'ulcère duodéal:

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez les patients qui ne sont pas encore totalement guéris, le traitement peut se poursuivre 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 dans ce délai de 4 semaines. Chez les patients qui ne sont pas encore totalement guéris, le traitement peut se poursuivre à la même dose pendant 4 semaines supplémentaires.

Œsophagite de reflux:

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients qui ne sont pas encore totalement guéris, le traitement peut se poursuivre à la même dose pendant 4 semaines supplémentaires.

Prophylaxie de l'œsophagite de reflux:

15 mg une fois par jour. Cette dose peut, si nécessaire, être portée à 30 mg par jour.

Eradication de *Helicobacter pylori*:

Pour sélectionner le traitement combiné adéquat, il convient de prendre en considération les directives officielles locales en matière de résistance bactérienne, de durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours) et d'utilisation appropriée des agents antibactériens.

La dose recommandée est de 30 mg de Lansoprazol Krka deux fois par jour pendant 7 jours, en association avec l'un des traitements suivants:

- clarithromycine 250-500 mg deux fois par jour + amoxicilline 1 g deux fois par jour
- clarithromycine 250 mg deux fois par jour + métronidazole 400-500 mg deux fois par jour

Des taux d'éradication de *H. pylori* pouvant aller jusqu'à 90 % sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée à du lansoprazole et de l'amoxicilline ou du métronidazole.

Six mois après une éradication réussie, le risque de réinfection est faible et une récurrence est dès lors improbable.

L'utilisation d'un schéma thérapeutique incluant lansoprazole 30 mg deux fois par jour, amoxicilline 1 g deux fois par jour et métronidazole 400-500 mg deux fois par jour a également été examinée. Les taux d'éradication observés avec cette association étaient inférieurs à ceux relevés dans les schémas incluant la clarithromycine. Elle peut toutefois convenir aux personnes qui ne sont pas en mesure de prendre de la clarithromycine dans le cadre d'un traitement d'éradication, lorsque les taux de résistance locale au métronidazole sont faibles.

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux bénins associés à l'utilisation d'AINS chez les patients nécessitant un traitement continu par AINS:

30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients qui ne sont pas encore totalement guéris, le traitement peut se poursuivre pendant 4 semaines supplémentaires. Pour les patients à risque ou les patients souffrant d'un ulcère difficile à guérir, il sera probablement nécessaire de prolonger le traitement et/ou d'utiliser une dose plus élevée.

Prophylaxie des ulcères gastriques et duodénaux associés à l'utilisation d'AINS chez les patients à risque (tels que les patients âgés de plus de 65 ans ou les patients présentant des antécédents d'ulcère

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 2 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gastrique ou duodéal) nécessitant un traitement prolongé par AINS:

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

Gastro-œsophagite de reflux symptomatique:

La dose recommandée est de 15 mg ou 30 mg une fois par jour. Les symptômes sont rapidement soulagés. La posologie sera adaptée en fonction de chaque patient. Si les symptômes ne disparaissent pas au bout de 4 semaines de traitement moyennant une dose de 30 mg par jour, il est recommandé d'effectuer d'autres examens.

Syndrome de Zollinger-Ellison:

La dose initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La dose doit être adaptée individuellement et le traitement doit se poursuivre aussi longtemps que nécessaire. Certains patients ont reçu jusqu'à 180 mg par jour. Si la dose journalière requise dépasse 120 mg, elle doit être administrée en deux prises.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation de la dose n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une fonction rénale altérée.

Insuffisance hépatique

Les patients atteints d'une maladie hépatique modérée ou sévère doivent être placés sous étroite surveillance et une réduction de 50 % de la dose journalière est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Personnes âgées

Etant donné que le lansoprazole s'élimine plus lentement chez les patients âgés, il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose en fonction des besoins de chaque patient. La dose journalière chez les personnes âgées ne peut toutefois pas dépasser 30 mg, sauf en cas d'indications cliniques contraignantes.

Population pédiatrique

Le lansoprazole est déconseillé chez les enfants compte tenu du nombre limité de données cliniques disponibles (voir également 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). Vu que les données disponibles n'ont pas démontré un effet favorable dans le traitement d'un gastro-œsophagite de reflux, le traitement de petits enfants âgés de moins d'un an devrait être évité.

Mode d'administration

Lansoprazol Krka doit être pris au moins 30 minutes avant la prise de nourriture (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées entières avec un peu de liquide. Pour les patients qui présentent des difficultés de déglutition, on peut également vider les gélules, mais leur contenu ne doit être ni mâché ni écrasé.

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

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 3 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Comme pour tout traitement anti-ulcéreux, il convient d'exclure la possibilité d'un cancer gastrique avant de traiter un ulcère gastrique par lansoprazole. En effet, le lansoprazole peut en masquer les symptômes et retarder 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).

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 être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'un dysfonctionnement modéré à sévère de la fonction hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Infections gastro-intestinales causées par des bactéries

Le lansoprazole, comme tous les 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 qui souffrent d'un ulcère gastrique ou duodénal, on doit envisager la possibilité que cet ulcère soit dû à une infection par *H. pylori*.

Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques en tant que traitement d'éradication de *H. pylori*, il convient de se conformer également au résumé des caractéristiques du produit de ces antibiotiques.

Traitement à long terme

Les données concernant la sécurité chez les patients recevant un traitement d'entretien de plus d'un an sont limitées. Par conséquent, chez ces patients, le traitement doit être régulièrement réexaminé et une analyse approfondie du rapport risques-bénéfices est nécessaire.

Troubles gastro-intestinaux

De très rares cas de colite ont été signalés parmi les patients traités par lansoprazole. Dès lors, dans le cas d'une diarrhée sévère et/ou persistante, il convient d'envisager l'arrêt du traitement.

Co-administration avec des AINS

Le traitement préventif d'un ulcère gastro-duodénal chez les patients nécessitant un traitement continu par AINS doit être limité aux patients à haut risque (par ex. antécédent d'hémorragie, de perforation ou d'ulcère gastro-intestinal(e), âge avancé, utilisation concomitante de médicaments connus pour augmenter la probabilité d'événements indésirables des voies digestives hautes [notamment les corticostéroïdes ou les anticoagulants], présence d'un facteur de comorbidité sévère ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).

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 3 mois et, dans la plupart des cas, pendant un an. Des manifestations graves d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire,

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 4 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

convulsions, étourdissements et arythmie ventriculaire peuvent se produire, mais elles peuvent débiter de manière insidieuse et être négligées. 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'est améliorée après la recharge en magnésium et l'arrêt de l'IPP.

Pour les patients dont on prévoit qu'ils seront sous traitement prolongé ou qui prennent des IPP avec de la digoxine ou d'autres médicaments susceptibles de provoquer une hypomagnésémie (par ex., les diurétiques), les professionnels de la santé doivent envisager de mesurer les taux de magnésium avant de commencer le traitement par IPP et périodiquement pendant le traitement.

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à doses élevées et pendant des périodes prolongées (> 1 an), peuvent augmenter modestement le risque de fracture de la hanche, du poignet et de la colonne, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risque reconnus. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40%. Une partie 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 ils doivent prendre une quantité appropriée de vitamine D et de calcium.

Effets indésirables cutanés sévères

Des effets indésirables cutanés sévères (SCAR), notamment le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre la vie en danger ou être mortels, ont été rapportés en association avec lansoprazole avec une fréquence indéterminée (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour détecter les réactions cutanées. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le lansoprazole doit être arrêté immédiatement et un traitement alternatif doit être envisagé.

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 Lansoprazol Krka. 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 des tests laboratoires

Une augmentation du niveau Chromogranine A (CgA) peut interférer avec les analyses pour les tumeurs neuroendocrines. Pour éviter cette interférence, Lansoprazol Krka doit être arrêté pendant au moins 5 jours avant les mesures CgA (voir rubrique 5.1). Si les niveaux de gastrine et CgA ne sont pas revenus au niveau référence après la mesure initiale, les analyses doivent être répétées 14 jours après l'arrêt du traitement inhibiteur de la pompe à protons.

Insuffisance rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle aiguë (TIN) a été observée chez des patients prenant du lansoprazole et peut survenir à tout moment pendant le traitement par le lansoprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

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

Lansoprazol Krka contient du saccharose et sodium.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose, un

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 5 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares). 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 les autres médicaments

Médicaments dont l'absorption dépend du pH

Le lansoprazole peut influencer l'absorption d'autres médicaments lorsque le pH gastrique est essentiel à leur biodisponibilité.

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 section 4.4).

Kétoconazole et itraconazole

L'acidité gastrique augmente l'absorption gastro-intestinale du kétoconazole et de l'itraconazole. L'administration de lansoprazole peut par conséquent entraîner des concentrations infra-thérapeutiques de kétoconazole et d'itraconazole. Cette association est dès lors à éviter.

Digoxine

L'administration concomitante de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une élévation des taux plasmatiques de digoxine. Les taux plasmatiques doivent donc être contrôlés et la dose de digoxine doit être ajustée, si nécessaire, lors de l'instauration ou de l'arrêt du 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 du cytochrome P450

Le lansoprazole est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est de rigueur lors de l'administration concomitante de lansoprazole et de médicaments métabolisés par cette enzyme et ayant un index thérapeutique étroit.

Théophylline

Le lansoprazole réduit les concentrations plasmatiques de théophylline, ce qui peut réduire l'effet clinique escompté de la dose. Une contrôle des patients est nécessaire pendant l'association de lansoprazole et théophylline.

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 6 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Tacrolimus

L'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat de CYP3A et de P-gp). L'exposition au lansoprazole a augmenté l'exposition moyenne au tacrolimus jusqu'à 81 %. Il est conseillé de contrôler les concentrations plasmatiques de tacrolimus lors de l'instauration ou de l'arrêt d'un traitement concomitant par lansoprazole.

Médicaments transportés par la P-glycoprotéine

Il a été démontré que le lansoprazole inhibe *in vitro* la protéine de transport P-glycoprotéine (P-gp). La pertinence clinique de ce phénomène n'est toutefois pas connue.

Effets des autres médicaments sur le lansoprazole

Médicaments inhibant le CYP2C19

Fluvoxamine:

Une réduction de la dose peut être envisagée lorsque l'on associe le lansoprazole à l'inhibiteur du CYP2C19 qu'est la fluvoxamine. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole sont jusqu'à 4 fois plus élevées.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4

Les inducteurs enzymatiques influençant le CYP2C19 et le CYP3A4, tels que la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*), peuvent réduire fortement les concentrations plasmatiques du lansoprazole.

Autres

Sucralfate/antiacides:

Le sucralfate/les antiacides peuvent réduire la biodisponibilité du lansoprazole. C'est pourquoi le lansoprazole doit être administré au moins 1 heure avant la prise de ces médicaments.

Aucune interaction cliniquement significative n'a été démontrée entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens, bien qu'aucune étude d'interaction spécifique n'ait été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation du lansoprazole chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal.

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

Allaitement

On ignore si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel dans l'espèce humaine. Les études chez l'animal ont démontré que le lansoprazole est excrété dans le lait.

S'il faut prendre une décision quant à la poursuite ou non de l'allaitement maternel ou d'un traitement par lansoprazole, il est nécessaire de tenir compte des avantages de l'allaitement maternel pour le bébé et des avantages du traitement par lansoprazole pour la mère.

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.

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 7 of 14
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 de la somnolence sont susceptibles de se manifester (voir rubrique 4.8). Dans ces conditions, la capacité de réaction peut se trouver réduite.

4.8 Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme suit: fréquent (>1/100, <1/10); peu fréquent (>1/1 000, <1/100); rare (>1/10 000, <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 ». Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant d'importance.

Fréquence	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Classe de systèmes d'organes					
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopenie*, éosinophilie, leucopénie*	Anémie	Agranulocytose*, pancytopenie*	
Affections du système immunitaire				Choc Anaphylactique*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition				Hyponatrémie	Hypomagnésémie* Hypocalcémie* et hypokaliémie*
Affections psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucinations, confusion		Hallucinations visuelles
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements		Agitation, vertiges, paresthésie, somnolence, tremblements		
Affections oculaires			Troubles visuels		

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, douleur gastrique, constipation, vomissements, flatulence, bouche ou gorge sèche, polype gastrique (bénigne)		Glossite, candidose de l'œsophage, pancréatite, troubles du goût	Colite*, stomatite	
Affections hépatobiliaires	Elévation des taux d'enzymes hépatiques		Hépatite, jaunisse		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, démangeaisons, éruption cutanée		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Steven-Johnson*, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse*	Lupus érythémateux cutané subaigu* (voir rubrique 4.4) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne (voir			
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)		

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème	Fièvre, hyperhidrose, angio-œdème, anorexie, impuissance		
Investigations				Elévation des taux de cholestérol et des triglycérides,	

* Événements post-commercialisation.

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 le système national de déclaration:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifierunefetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage de lansoprazole chez l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aiguë soit vraisemblablement faible), aussi il n'est pas possible de donner des instructions concernant le traitement. Néanmoins, au cours des études cliniques, des doses journalières allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole oral et jusqu'à 90 mg de lansoprazole intraveineux ont été administrées sans effets indésirables significatifs.

Consultez la rubrique 4.8 pour connaître les éventuels symptômes d'un surdosage de lansoprazole.

En cas de suspicion d'un surdosage, le patient doit être surveillé. Le lansoprazole n'est pas éliminé de manière significative par hémodialyse. Si nécessaire, un lavage gastrique, l'administration de charbon activé et un traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 10 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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 le stade final du processus de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la H⁺/K⁺-ATPase des cellules pariétales de l'estomac. Cette inhibition est dose-dépendante et réversible. Le lansoprazole inhibe à la fois la sécrétion basale d'acide gastrique et la sécrétion stimulée. Le lansoprazole s'accumule dans les cellules pariétales, il est activé dans cet environnement acide, où il réagit avec le groupe sulfhydryle de la H⁺/K⁺-ATPase, ce qui inhibe l'activité enzymatique de cette dernière.

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 administration journalière répétée pendant 7 jours, la sécrétion acide est inhibée à 90 %. L'effet sur la sécrétion basale d'acide gastrique est comparable. Une dose orale unique de 30 mg réduit de 70 % la sécrétion basale d'acide gastrique. Les symptômes éprouvés par le patient diminuent donc dès la première dose. Après administration répétée pendant 8 jours, la réduction atteint environ 85 %. Un soulagement rapide des symptômes est obtenu avec 30 mg par jour et la plupart des patients souffrant d'un ulcère duodéal guérissent dans un délai de 2 semaines; les patients souffrant d'ulcère gastrique et d'œsophagite de reflux guérissent dans les 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel des antibiotiques appropriés peuvent produire leur efficacité contre *H. pylori*.

Au cours du traitement avec des médicaments anti-sécrétoires, la gastrine sérique augmente en réponse à la sécrétion d'acide qui a diminué. Aussi CgA augmente en raison de la diminution de l'acidité gastrique. Le niveau CgA accrue peut interférer avec les enquêtes pour les tumeurs neuroendocrines. Les données publiées disponibles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons doit être interrompu entre 5 jours et 2 semaines avant les mesures CgA. Ceci afin de permettre de normaliser le niveau de CgA au niveau référence, qui pourraient être élevé après le traitement PPI.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le lansoprazole est un racémate contenant deux énantiomères actifs qui sont biologiquement transformés en une forme active lorsqu'ils se trouvent dans l'environnement acide des cellules pariétales. Etant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acide gastrique, il est administré oralement sous une forme gastro-résistante pour une absorption systémique.

Absorption et distribution:

Administré en dose unique, le lansoprazole présente une biodisponibilité élevée (80-90 %). Le pic de concentration plasmatique est atteint après 1,5 à 2 heures. Les aliments ralentissent l'absorption du lansoprazole et réduisent d'environ 50 % sa biodisponibilité. Le lansoprazole se lie à 97 % aux protéines.

Biotransformation et élimination:

Le lansoprazole est largement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés tant par voie rénale que par voie biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également au métabolisme. Chez les sujets sains, la demi-vie d'élimination plasmatique varie de 1 à 2 heures après administration d'une dose unique ou de doses multiples. Aucun élément ne prouve qu'il y ait une accumulation de lansoprazole après administration de doses multiples chez les sujets sains. Des dérivés sulfone, sulfide et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites possèdent une activité antisécrétoire

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 11 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

très faible, voire nulle.

Une étude conduite avec du lansoprazole marqué au ¹⁴C a démontré qu'environ un tiers de la radioactivité était excrété dans l'urine et que deux tiers étaient retrouvés dans les fèces.

Populations particulières de patients

Personnes âgées

La clairance du lansoprazole est réduite chez les sujets âgés, avec une demi-vie d'élimination augmentée d'environ 50 à 100 %. Les concentrations plasmatiques maximales ne sont pas augmentées chez les sujets âgés.

Population pédiatrique

L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle observée chez les adultes à des doses de 15 mg pour les enfants de moins de 30 kg et de 30 mg pour les enfants pesant davantage.

L'étude d'une dose de 17 mg/m² de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids a également démontré une exposition au lansoprazole chez les enfants âgés de 2 à 3 mois jusqu'à un an qui est comparable à celle observée chez les adultes.

Par rapport aux adultes, on a observé une plus forte exposition au lansoprazole chez les enfants de moins de 2 à 3 mois avec des doses de 1,0 mg/kg et 0,5 mg/kg de poids corporel administrées en dose unique.

Insuffisance hépatique

L'exposition au lansoprazole est doublée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère et elle est nettement plus élevée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée à sévère.

Métaboliseurs lents du CYP2C19

Le CYP2C19 présente un polymorphisme génétique. 2 à 6 % de la population, les personnes dites métaboliseurs lents (ML), sont homozygotes pour un allèle mutant de CYP2C19 et ne possèdent par conséquent pas d'enzyme CYP2C19 fonctionnelle. L'exposition au lansoprazole est plusieurs fois supérieure chez les ML par rapport aux 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, fonctions de reproduction ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Lors de deux études de cancérogenèse chez le rat, le lansoprazole a induit une hyperplasie dose-dépendante des cellules ECL de l'estomac ainsi que des carcinoïdes des cellules ECL avec hypergastrinémie, par inhibition de la sécrétion acide.

Une métaplasie intestinale a également été observée, de même qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, on a constaté une atrophie de la rétine. Ce phénomène n'a pas été observé chez le singe, le chien ou la souris.

Lors des études de cancérogenèse chez la souris, on a constaté une hyperplasie dose-dépendante des

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 12 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

cellules ECL de l'estomac, des tumeurs hépatiques et des adénomes du rete testis.

La signification clinique de ces observations n'est pas connue.

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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Microsphères constituées de saccharose et d'amidon de maïs

Povidone

Phosphate disodique dihydraté

Laurylsulfate de sodium

Dispersion à 30 % de copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1)

Talc

Macrogol

Dioxyde de titane (E171)

Polysorbate 80

Enrobage de la gélule:

Corps: gélatine, dioxyde de titane (E171)

Tête: gélatine, oxyde de fer rouge (E172) - *uniquement dans les gélules à 15 mg*, dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

La durée de conservation après la première ouverture du flacon est de 4 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Blister

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 13 of 14
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Flacon

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. A conserver dans l'emballage d'origine.
Conserver le flacon (bouteille) bien fermé afin de le protéger de l'humidité.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.
Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de polyéthylène (HDPE) en plastique avec bouchon en polypropylène. Le flacon de 98 capsules contient une capsule déshydratante de gel de silice.
Conditionnements: 14, 28, 56 et 98 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Plaquettes (laminé OPA/alu/PVC//alu)
Conditionnements de 7*, 14, 28, 49, 56 et 98 gélules.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.
* *uniquement pour les gélules à 30 mg*

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovénie

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Lansoprazol Krka 15 mg	BE279711 (plaquette)
Lansoprazol Krka 15 mg	BE279727 (flacon)
Lansoprazol Krka 30 mg	BE279736 (plaquette)
Lansoprazol Krka 30 mg	BE279745 (flacon)

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

Date de première autorisation: 23/01/2006
Date de dernier renouvellement: 01/11/2010

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2024

PI_Text072739 2	- Updated:	Page 14 of 14
--------------------	------------	---------------