

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lansoprazole EG 15 mg gélules gastro-résistantes.

Lansoprazole EG 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 à effet notoire:

Chaque gélule de 15 mg contient 95,07 mg – 108,73 mg de saccharose.

Chaque gélule de 30 mg contient 190,14 mg – 217,47 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

Gélules de 15 mg: gélules opaques jaunes en gélatine dure contenant des granules avec un enrobage entérique.

Gélules de 30 mg: gélules opaques blanches en gélatine dure contenant des granules avec un enrobage entérique.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lansoprazole EG 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
- éradication du *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) en association avec une thérapie antibiotique appropriée pour le traitement des ulcères associés au *H.pylori*
- traitement des ulcères gastriques et duodénaux bénins associés aux AINS chez les patients nécessitant un traitement continu aux AINS
- prophylaxie des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant une thérapie continue
- reflux gastro-œsophagien symptomatique
- syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement de l'ulcère du duodénum:

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez les patients qui ne sont pas entièrement guéris en ce laps de temps, l'administration du médicament peut être poursuivie à la même dose pendant les 2 semaines suivantes.

Traitement de l'ulcère gastrique:

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère guérit habituellement en 4 semaines, mais chez les patients qui ne sont pas entièrement guéris en ce laps de temps, on doit poursuivre l'administration du médicament à la même dose pendant les 4 semaines suivantes.

Œsophagite de reflux:

La dose recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients qui ne sont pas entièrement guéris en ce laps de temps, on peut poursuivre le traitement à la même dose pendant les quatre semaines suivantes.

Prophylaxie de l'œsophagite de reflux:

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

Eradication de l'Helicobacter pylori:

Lors de la sélection d'une thérapie combinée appropriée, il convient de tenir compte des directives officielles locales concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (le plus souvent 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours) et de veiller à une utilisation appropriée des agents antibactériens.

La dose recommandée est de 30 mg de Lansoprazole EG deux fois par jour pendant 7 jours en association avec l'un des médicaments suivants:

clarithromycine 250 – 500 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* jusqu'à 90% sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée au Lansoprazole EG et à l'amoxicilline ou au métronidazole.

Six mois après une éradication réussie, le risque de nouvelle infection est faible et une rechute est dès lors peu probable.

Un traitement comprenant du lansoprazole 30 mg deux fois par jour, de l'amoxicilline 1 g deux fois par jour et du métronidazole 400 – 500 mg deux fois par jour a également été examiné. Des taux d'éradication plus faibles ont été observés avec cette association qu'avec les traitements comprenant de la clarithromycine. Il pourrait convenir pour ceux qui ne peuvent prendre de la clarithromycine dans le cadre du traitement d'éradication, lorsque les taux de résistance locale au métronidazole sont faibles.

Traitement des ulcères gastriques et duodénaux bénins associés aux AINS chez les patients nécessitant un traitement continu aux AINS:

30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients qui ne sont pas entièrement guéris, le traitement peut être poursuivi pendant encore 4 semaines. Pour les patients à risque ou souffrant d'ulcères difficiles à guérir, un traitement plus long et/ou une dose supérieure doivent être probablement envisagés.

Prophylaxie des ulcères gastriques et duodénaux associés aux AINS chez les patients à risque (comme les patients de plus de 65 ans ou ayant des antécédents d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement AINS prolongé:

15 mg une fois par jour. Si le traitement ne donne pas les résultats escomptés, il faut administrer une dose de 30 mg une fois par jour.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique:

La dose recommandée est de 15 mg ou 30 mg chaque jour. Les symptômes disparaissent rapidement. Une adaptation individuelle de la dose doit être envisagée. Si les symptômes n'ont pas disparu après 4 semaines avec une dose quotidienne de 30 mg, il convient de prescrire 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. Des doses quotidiennes jusqu'à 180 mg ont déjà été utilisées. Si la dose quotidienne requise excède 120 mg, elle doit être administrée en deux fois.

Populations spéciales

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.

Insuffisance rénale

L'adaptation de la posologie ne s'impose pas chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Les patients souffrant d'une altération moyenne ou grave de la fonction hépatique doivent être surveillés régulièrement et une réduction de moitié de la dose quotidienne est recommandée chez ces patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Population pédiatrique:

L'utilisation de Lansoprazole EG n'est pas recommandée chez les enfants, car les données cliniques sont limitées (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).

Le traitement de petits enfants de moins d'un an doit être évité car les données disponibles n'ont montré aucun effet bénéfique dans le traitement de la maladie de reflux gastro-œsophagien.

Mode d'administration

Voie orale.

Pour un effet optimal, Lansoprazole EG doit être pris une fois chaque matin, sauf s'il est utilisé pour l'éradication du *H. pylori*. Dans ce cas le médicament doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir.

Lansoprazole EG doit être pris au moins 30 minutes avant de manger (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées en entier avec du liquide.

Pour les patients ayant des difficultés à avaler, les gélules peuvent être vidées, mais le contenu ne sera ni mâché ni écrasé.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au lansoprazole 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 pour les autres thérapies anti-ulcère, l'éventualité d'une tumeur gastrique maligne doit être exclue avant de traiter un ulcère gastrique au lansoprazole, car ce médicament peut masquer les symptômes et retarder 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 les patients traités avec des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que lansoprazole durant au moins trois mois et dans la majorité des cas durant un an. Des manifestations sévères d'hypomagnésémie telles que fatigue, tétanie, délire, convulsions, vertiges et arythmies ventriculaires peuvent se produire mais elles peuvent commencer d'une manière insidieuse et ne pas être remarquées. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la majorité des patients affectés, l'hypomagnésémie (et une hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie) s'est améliorée après l'administration de magnésium et l'interruption des IPP.

Chez les patients qui seront traités pour une longue période ou qui prennent des IPP en association avec de la digoxine ou des médicaments pouvant causer une hypomagnésémie (p. ex. diurétiques), les professionnels de la santé doivent en tenir compte qu'ils doivent mesurer les taux de magnésium avant de débiter un traitement avec des IPP et périodiquement au cours du 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).

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.

Réactions cutanées indésirables graves

Des réactions cutanées indésirables sévères (SCAR), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec le lansoprazole, à une fréquence inconnue (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et surveillés étroitement pour les réactions cutanées. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, le lansoprazole doit être retiré 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 Lansoprazole EG. 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.

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.

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 EG 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).

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 les autres médicaments

Médicaments avec absorption dépendante du pH

Le lansoprazole peut interagir avec l'absorption des médicaments pour lesquels le pH gastrique est

essentiel pour la 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 rubrique 4.4).

Le kétoconazole et l'itraconazole

L'absorption de kétoconazole et d'itraconazole par le tractus gastro-intestinal est renforcée par la présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole entraîne des concentrations sous-thérapeutiques de kétoconazole et d'itraconazole ; il convient donc d'éviter cette association.

La digoxine

La co-administration de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques en digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine devraient dès lors être surveillées et la dose de digoxine adaptée le cas échéant au début et à la fin du traitement au 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 entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments métabolisés par la CYP3A4. La prudence est de rigueur lorsque l'on associe du lansoprazole à des médicaments qui sont métabolisés par cette enzyme et qui ont une petite fenêtre thérapeutique.

Théophylline:

Le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de théophylline, qui peut diminuer l'effet clinique escompté de la dose. Une contrôle des patients est nécessaire pendant l'associations de lansoprazole et théophylline.

Tacrolimus:

L'administration simultanée de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat de la CYP3A et du P-gp). L'exposition au lansoprazole a augmenté l'exposition moyenne du tacrolimus de 81 %. Il est conseillé de surveiller les concentrations plasmatiques de tacrolimus au début ou à la fin d'un traitement avec du lansoprazole.

Médicaments transportés par la glycoprotéine P

Le lansoprazole inhibe la protéine de transport, la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro*. La portée clinique de ce phénomène n'est pas connue.

Effets des autres médicaments sur le lansoprazole

Médicaments qui inhibent la CYP2C19

Fluvoxamine:

Une réduction de la dose sera éventuellement envisagée lorsque l'on associe le lansoprazole à l'inhibiteur de CYP2C19 fluvoxamine. Les concentrations plasmatiques de lansoprazole augmentent jusqu'à 4 fois.

Médicaments qui induisent la CYP2C19 et la CYP3A4

Les inducteurs d'enzymes affectant la CYP2C19 et la CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent réduire considérablement les concentrations plasmatiques de lansoprazole.

Autres

Sucralfate/Antiacides:

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

Aucune interaction clinique significative entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'a été démontrée, bien qu'aucune étude formelle des interactions n'ait été réalisée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de lansoprazole chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation / et – ou / le développement embryonnaire ou fœtal / et – ou / l'accouchement/et – 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 chez l'être humain. Des études chez l'animal ont montré qu'il y avait excrétion de lansoprazole dans le lait.

La décision quant à la poursuite/l'interruption de l'allaitement ou la poursuite/l'interruption de la thérapie par lansoprazole doit être prise en prenant en compte l'avantage de l'allaitement pour l'enfant et l'avantage de la thérapie par lansoprazole chez 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.

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

Des effets indésirables du médicament, notamment des étourdissements, des vertiges, des troubles visuels et de la somnolence peuvent se produire (voir rubrique 4.8). Dans ces conditions, il peut y avoir une diminution de la capacité de réagir.

4.8 Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont définies comme suit: fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), 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 de gravité

décroissante.

	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombocytopénie*, éosinophilie, leucopénie*	anémie	Agranulocytose*, pancytopénie*	
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*	
Affections du métabolisme et de la nutrition					Hyponatrémie*, Hypomagnésémie et hypocalcémie□*, et hypokaliémie* (voir rubrique 4.4)
Affections psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucinations, confusion		hallucinations visuelles
Affections du système nerveux	Céphalées, étourdissements		Agitation, vertiges, paresthésie, somnolence, tremblements		
Affections oculaires			Troubles de la vue		
Affections gastro-intestinales	Nausées, diarrhée, douleur d'estomac, constipation, vomissements, flatulences, bouche ou gorge sèche, polypes des glandes fundiques (bénins)		Glossite, candidose de l'œsophage, pancréatite, troubles du goût	Colite*, stomatite	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques		Hépatite, jaunisse		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, démangeaisons, éruption		Pétéchie, purpura, perte de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse, épidermique toxique	Lupus érythémateux cutané subaigu* (voir rubrique 4.4), réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections musculo-squelettique et systémiques		Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou de la colonne vertébrale (voir rubrique 4.4)			
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite tubulo-interstitielle (avec progression possible vers une insuffisance rénale).		
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie, impuissance		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème	Fièvre, hyperhidrose, angio-œdème, 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 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:

Belgique: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - www.afmps.be - Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - E-mail : adr@fagg-afmps.be.

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage de lansoprazole chez les êtres humains ne sont pas connus (bien que sa toxicité aiguë soit sans doute faible) et l'on ne peut dès lors pas donner d'instructions de traitement. Toutefois, des doses quotidiennes pouvant atteindre 180 mg de lansoprazole par voie orale et 90 mg par voie intraveineuse ont été administrées lors d'essais, sans effets indésirables significatifs.

Veillez vous reporter à la rubrique 4.8 pour les symptômes de surdosage possibles de lansoprazole.

Le patient doit être mis sous surveillance si un surdosage est suspecté. Le lansoprazole n'est pas éliminé de manière significative par hémodialyse. Il est recommandé, si nécessaire, de procéder à un lavage d'estomac, à l'administration de charbon actif et à une thérapie 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 freine la dernière étape de la production d'acide gastrique en inhibant l'activité H^+/K^+ ATPasique des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition est fonction de la dose et réversible et a des effets sur la sécrétion basale et stimulée d'acide gastrique. Le lansoprazole est concentré dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide pour ensuite réagir avec le groupe sulfhydrile de l' H^+/K^+ ATPase provoquant l'inhibition de l'activité enzymatique.

Effet sur la sécrétion d'acide gastrique:

Le lansoprazole est un inhibiteur spécifique de la pompe à protons au niveau de la cellule pariétale. Une dose orale unique de 30 mg de lansoprazole diminue d'environ 80 % la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Après une administration quotidienne répétée pendant 7 jours, on obtient environ 90 % d'inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. Il a un effet analogue sur la sécrétion basale de l'acide gastrique. Une dose orale unique de 30 mg réduit d'environ 70 % la sécrétion basale de l'acide gastrique et les symptômes du patient s'améliorent dès la toute première dose. Après 8 jours d'administration répétée, la réduction est d'environ 85 %. Les symptômes s'améliorent rapidement avec une gélule (30 mg) par jour et la plupart des patients souffrant d'un ulcère duodéal guérissent en 2 semaines, les patients ayant un ulcère gastrique et un reflux œsophagien en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre le *H. pylori*.

Autres effets liés à l'inhibition d'acide:

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 biotransformés en forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales. Le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acide gastrique et est par conséquent administré oralement sous forme de granules à enrobage entérique pour absorption systémique.

Absorption et distribution

Le lansoprazole a une haute biodisponibilité (80 – 90%) avec une seule dose. Le pic de concentration plasmatique se produit après une heure et demie à deux heures. L'ingestion d'aliments ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité de près de 50%. La liaison aux protéines plasmatiques de lansoprazole est d'environ 97%.

Biotransformation et élimination

Le lansoprazole est principalement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés par la voie rénale et biliaire. Le métabolisme du lansoprazole est principalement catalysé par l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue aussi à son métabolisme. La demi-vie d'élimination du lansoprazole est de 1 à 2 heures suivant l'administration d'une dose unique ou multiple chez les sujets sains. Il n'y a aucune évidence d'accumulation suivant l'administration de doses multiples chez les sujets sains. Des dérivés de 5-hydroxy sulfone, 5-hydroxy sulfide et 5-hydroxylansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites n'exercent que très peu, voire pas d'activités anti-sécrétion.

Une étude avec du lansoprazole marqué ^{14}C a indiqué qu'environ un tiers de la radiation administrée était excrété dans les urines et deux tiers dans les fèces.

Autre populations particulières

Personnes âgées

L'élimination du lansoprazole diminue chez les personnes âgées et leur demi-vie d'élimination est augmentée d'environ 50% à 100%. Les pics de concentration plasmatiques ne sont pas augmentés chez les personnes âgées.

Population pédiatrique

L'évaluation des données pharmacocinétiques chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a révélé une exposition similaire en comparaison avec les adultes recevant des doses de 15 mg pour les patients de moins de 30 kg et de 30 mg pour les patients de plus de 30 kg. L'étude d'une dose de 17 mg/m² de surface corporelle ou 1 mg/kg de poids corporel a également donné une exposition comparable au lansoprazole chez les enfants âgés de 2 – 3 mois jusqu'à un an en comparaison avec les adultes.

Une exposition supérieure au lansoprazole en comparaison avec les adultes a été observée chez les enfants de moins de 2 – 3 mois avec des doses de 1,0 mg/kg et de 0,5 mg/kg de poids corporel administré en dose unique.

Insuffisance hépatique

L'exposition au lansoprazole est doublée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère et fort augmentée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée à grave.

Métaboliseurs lents de CYP2C19

La CYP2C19 est sujette au polymorphisme génétique et 2 – 6 % de la population, qualifiés de métaboliseurs lents, sont homozygotes pour un allèle mutant CYP2C19 et n'ont par conséquent pas d'enzyme CYP2C19 opérationnelle. L'exposition au lansoprazole est multipliée chez les métaboliseurs lents par rapport aux métaboliseurs rapides.

5.3 Données de sécurité précliniques

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.

Lors de deux études de carcinogénèse chez des rats, le lansoprazole a produit dans l'estomac une hyperplasie de cellules ECL liée à la dose et des carcinoïdes à cellules ECL en association avec une hypergastrinémie due à une inhibition de la sécrétion d'acide gastrique. On a également observé une métaplasie intestinale, ainsi qu'une hyperplasie des cellules de Leydig et des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, une atrophie rétinienne a été observée. Elle n'a pas été remarquée chez les singes, les chiens ou les souris.

Lors d'études de carcinogénèse chez des souris, il s'est développé une hyperplasie gastrique de cellules ECL liée à la dose, ainsi que des tumeurs hépatiques et un adénome du rete testis.

La portée clinique de ces découvertes 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Granules:

Sphères de sucre (amidon de maïs, saccharose et eau purifiée)
Laurilsulfate de sodium
Mégлумine
Mannitol
Hypromellose
Macrogol 6000
Talc
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E171)
Copolymère acide méthacrylique/éthyl acrylate, 1:1, dispersion 30 %

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Eau purifiée
Gélule de 15 mg uniquement: jaune de quinoléine (E104)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes aluminium/aluminium.

Gélules de 15 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 98 et 100 gélules

Gélules de 30 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 84, 98 et 100 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Lansoprazole EG 15 mg gélules gastro-résistantes: BE274495
Lansoprazole EG 30 mg gélules gastro-résistantes: BE274504

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

Date de première autorisation: 18/07/2005
Date de dernier renouvellement: 24/01/2012

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2024
Date de mise à jour du texte: 03/2024