

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lansoprazol AB 15 mg gélules

Lansoprazol AB 30 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lansoprazol AB 15 mg: Chaque gélule contient 15 mg de lansoprazole

Lansoprazol AB 30 mg: Chaque gélule contient 30 mg de lansoprazole

Excipient(s) à effet notoire:

Chaque gélule de 15 mg contient 95.1 mg – 108.7mg de saccharose.

Chaque gélule de 30 mg contient 190.1 mg – 217.5 mg de saccharose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Lansoprazol AB 15 mg: gélules jaune, opaque.

Lansoprazol AB 30 mg: gélules blanc, opaque.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lansoprazol AB est indiqué chez les adultes pour des traitements et des préventions.

- traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique
- traitement de l'œsophagite de reflux
- prophylaxie de l'œsophagite de reflux
- dans les cas d'ulcère gastrique ou duodéal liés à la présence d'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*), Lansoprazol AB 30 mg peut être associé à une antibiothérapie appropriée dans le but d'éradiquer *Helicobacter pylori* et de limiter les risques de récurrences
- traitement de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS
- prophylaxie de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risque (voir rubrique 4.2) nécessitant un traitement continu par AINS.
- reflux gastro-œsophagien symptomatique
- syndrome de Zollinger-Ellison

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour un effet optimal, Lansoprazol AB doit être pris une fois par jour, le matin, sauf dans le cas d'une éradication de *H. pylori* pour lequel le traitement doit être pris deux fois par jour, une fois le matin et une fois le soir. Lansoprazol AB doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide.

Pour les patients ayant des difficultés de déglutition, les études et la pratique clinique suggèrent que les gélules peuvent être ouvertes et les microgranules mélangés à une petite quantité d'eau, de jus de pomme ou de tomate ou saupoudrés dans une petite quantité de nourriture non solide (exemple : yaourt, compote de pomme) pour faciliter l'administration. Les gélules peuvent également être ouvertes et les microgranules mélangés à 40 ml de jus de pomme pour l'administration par sonde nasogastrique (voir rubrique 5.2). Après préparation de la suspension ou du mélange, le médicament doit être immédiatement administré.

Traitement de l'ulcère duodénal:

La posologie recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg par jour, pendant 2 semaines. Chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement sera poursuivi, à la même posologie, pendant 2 semaines supplémentaires.

Traitement de l'ulcère gastrique:

La posologie recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg par jour, pendant 4 semaines. L'ulcère cicatrise habituellement en 4 semaines, mais chez les patients dont la cicatrisation n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Eradication d' *Helicobacter pylori*:

Le choix du traitement associé approprié se fait selon les recommandations locales officielles qui doivent être prises en considération concernant la résistance bactérienne, la durée du traitement (habituellement de 7 jours, mais parfois jusqu'à 14 jours), et l'utilisation appropriée d'agents antibactériens.

La dose recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg deux fois par jour pendant 7 jours en association avec l'une des combinaisons suivantes :

- 250-500 mg de clarithromycine deux fois par jour + 1 g d'amoxicilline deux fois par jour.
- 250 mg de clarithromycine deux fois par jour + 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour.

Les taux d'éradication de *H. pylori* jusqu'à 90%, sont obtenus lorsque la clarithromycine est associée au Lansoprazol AB et à l'amoxicilline ou au métronidazole.

Six mois après le traitement réussi d'éradication, le risque de ré-infection est faible et la rechute est par conséquent improbable.

L'utilisation d'une posologie comprenant 30 mg de lansoprazole deux fois par jour, 1 g d'amoxicilline deux fois par jour et 400-500 mg de métronidazole deux fois par jour a également été examinée. En utilisant cette association, on a observé des taux d'éradication plus faibles que dans les posologies impliquant la clarithromycine. Elles peuvent être adaptées pour les patients ne pouvant pas prendre de clarithromycine dans le cadre du traitement d'éradication, lorsque les taux locaux de résistance au métronidazole sont faibles.

Esophagite par reflux:

La dose recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la guérison n'est pas complète après cette période, le traitement peut être poursuivi, à la même posologie, pendant 4 semaines supplémentaires.

Prévention de l'œsophagite par reflux :

Pour la prévention des récurrences, la posologie de 1 gélule de Lansoprazol AB 15 mg par jour est recommandée. Si nécessaire, la posologie pourra être portée à 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg par jour.

Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS :

La dose recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète, le traitement peut être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires. Chez les patients à risque ou atteints d'ulcères difficiles à cicatriser, une durée de traitement plus longue et/ou une plus forte dose doit être probablement utilisée.

Prévention de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique induits par les AINS chez des patients à risques (âgés de plus de 65 ans ou avec un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal) nécessitant un traitement prolongé par AINS :

La dose recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 15 mg une fois par jour. En cas d'échec du traitement, la posologie de 30 mg une fois par jour doit être utilisée.

Reflux gastro-œsophagien symptomatique:

Pour le traitement des symptômes de la maladie du reflux gastro-œsophagien la dose recommandée est de 1 gélule de Lansoprazol AB 15 mg ou de 30 mg par jour pendant 4 semaines. Le soulagement des symptômes est obtenu rapidement. Un ajustement individuel du dosage doit être envisagé. Si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 4 semaines avec une posologie quotidienne de 30 mg, d'autres examens sont recommandés.

Syndrome de Zollinger-Ellison:

La dose initiale recommandée est de deux gélules de Lansoprazol AB 30 mg, une fois par jour. La dose doit être ajustée individuellement et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des doses journalières jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la dose journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.

Insuffisance rénale ou hépatique:

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie en cas d'insuffisance rénale.

Les patients atteints de maladies hépatiques sévères ou modérées doivent être maintenus sous surveillance régulière et une réduction de 50% de la dose journalière est recommandée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés:

En raison de la clairance réduite du lansoprazole chez les sujets âgés, un ajustement individuel de la dose peut être nécessaire. Une dose journalière de 30 mg ne doit pas être dépassée chez les sujets âgés, sauf s'il existe des indications cliniques critiques.

Population pédiatrique:

Eviter le traitement des jeunes enfants de moins d'un an, car les données disponibles n'ont révélé aucun effet bénéfique dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

Mode d'administration

Voie orale.

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

Atteinte de la fonction rénale

Une néphrite tubulo-interstitielle (NTI) aiguë a été observée chez des patients prenant lansoprazole] et

peut survenir à tout moment au cours du traitement par lansoprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

En cas de suspicion de NTI, lansoprazole doit être interrompu(e) et un traitement approprié doit être rapidement instauré.

Malignité gastrique

Comme avec tous les autres traitements anti-ulcéreux, la possibilité de tumeur gastrique maligne doit être écartée lors du traitement de l'ulcère gastrique avec le lansoprazole car ce dernier 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 rapportée chez des patients traités par des IPP tels que 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. Chez la plupart des patients affectés, l'hypomagnésémie 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 la santé doivent envisager une détermination des taux de magnésium avant le début du traitement par IPP, puis périodiquement pendant le traitement.

Insuffisance hépatique

Le lansoprazole doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou modérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Infections gastro-intestinales causées par des bactéries

Une diminution de l'acidité gastrique due au lansoprazole peut augmenter les taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par lansoprazole peut conduire à une légère augmentation du risque d'infections gastro-intestinales notamment dues à *Salmonella*, *Campylobacter* et *Clostridium difficile*.

Chez les patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux, la possibilité d'infection par *H. pylori* comme facteur étiologique doit être envisagée.

Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques pour le traitement d'éradication de *H. pylori*, alors les conditions d'utilisation de ces antibiotiques doivent également être suivies.

Traitement à long terme

En raison des données de sécurité d'emploi limitées chez les patients sous traitement d'entretien pendant plus d'un an, un suivi régulier du traitement et une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque doivent être régulièrement réalisés chez ces patients.

Troubles gastro-intestinaux

De très rares cas de colite ont été rapportés chez des patients sous lansoprazole. Par conséquent, dans le cas de diarrhée sévère et/ou persistante, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Co-administration avec des AINS

Le traitement de la prévention d'ulcération peptique des patients nécessitant un traitement continu par AINS doit être limité aux patients à haut risque (exemple : antécédents d'hémorragie gastro-intestinale, perforation ou ulcère, âge avancé, association médicamenteuse connue pour augmenter la probabilité d'apparition d'événements indésirables des voies digestives hautes [exemple : corticoïdes ou anticoagulants], présence d'un facteur grave de comorbidité ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).

Fractures osseuses

Les inhibiteurs de la pompe à protons, surtout lorsqu'ils sont administrés à hautes doses et sur une longue période (> 1 an), peuvent légèrement augmenter modérément le risque de fractures de la hanche, du poignet et des vertèbres, surtout chez les personnes âgées ou en présence d'autres facteurs de risques 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 risques. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent recevoir des un traitement conforme aux directives cliniques actuelles et avoir des apports adéquats 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 Lansoprazol AB. 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 Lansoprazol AB doit être interrompu au moins 5 jours avant de mesurer le taux de CgA (voir rubrique 5.1). Si le 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.

Lansoprazol AB contient du saccharose

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est contre-indiqué chez 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).

Lansoprazol AB contient du 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 avec absorption pH -dépendante

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

Inhibiteurs de la protéase du VIH

Une étude a montré que l'administration concomitante de lansoprazole (60 mg une fois par jour) et d'atazanavir 400 mg à des volontaires sains réduit considérablement l'exposition à l'atazanavir (baisse d'environ 90% des AUC aire sous la courbe et C_{max} concentration maximale). Le lansoprazole ne doit pas être associé à l'atazanavir (voir rubrique 4.4).

Kétoconazole et itraconazole

L'absorption de kétoconazole et d'itraconazole au niveau du tractus gastro-intestinal est augmentée en présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut induire des concentrations inférieures au seuil thérapeutique de kétoconazole et d'itraconazole et l'association doit être évitée.

Digoxine

L'association de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation de concentration plasmatique de digoxine. Les concentrations plasmatiques de digoxine doivent par conséquent être surveillées et la dose de digoxine ajustée si nécessaire au début et à la fin 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 peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée lors de l'association du lansoprazole avec des médicaments métabolisés par cette enzyme et présentant un faible index thérapeutique.

Théophylline :

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

Tacrolimus :

L'administration concomitante de lansoprazole augmente les concentrations plasmatiques de tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la P-gp). La prise de lansoprazole augmente le taux moyen de tacrolimus jusqu'à 81%. La surveillance des concentrations plasmatiques de tacrolimus est recommandée au début et à la fin du traitement par lansoprazole.

Médicament transportés par la glycoprotéine P

Une inhibition de la glycoprotéine-P (P-gp) par le lansoprazole a été observée in vitro. La pertinence clinique en est inconnue.

Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole

Médicaments inhibant le CYP2C19

Fluvoxamine :

Une diminution de la dose peut être envisagée lors de l'association du lansoprazole avec la fluvoxamine, inhibiteur du CYP2C19. Les concentrations plasmatiques du lansoprazole sont augmentées jusqu'à 4 fois la normale.

Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4

Des inducteurs enzymatiques affectant le CYP2C19 et le CYP3A4 comme la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) peuvent sensiblement réduire les concentrations plasmatiques du

lansoprazole.

Autres

Sucralfate/Anti-acides :

Le sucralfate et les anti-acides peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole. Par conséquent, le lansoprazole doit être pris au moins 1 heure après la prise de ces médicaments.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique lors des grossesses exposées au lansoprazole n'est disponible. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effet nocif direct ou indirect concernant la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal.

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

Allaitement

L'excrétion dans le lait maternel du lansoprazole n'est pas connu. Les études chez l'animal ont montré l'excrétion de lansoprazole dans le lait.

La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par lansoprazole doit prendre en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par le 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.

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

Des effets indésirables, tels qu'étourdissements, vertiges, troubles visuels et somnolence peuvent survenir (voir rubrique 4.8). Dans ces conditions, la capacité à réagir peut être diminuée.

4.8 Effets indésirables

Liste tabulée des effets indésirables

Les fréquences sont définies comme fréquente (> 1/100, < 1/10); peu fréquente (> 1/1.000, < 1/100); rare (> 1/10.000, < 1/1.000); très rare (< 1/10.000) ; fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles).

	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Troubles du système lymphatique et sanguin		Thrombopénie, éosinophilie, leucopénie	Anémie	Agranulocytose, pancytopénie	
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique	

Troubles du métabolisme et de la nutrition					Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4)
Troubles psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucination, confusion		
Troubles du système nerveux	Céphalée, étourdissement		Instabilité psychomotrice, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements		
Troubles visuels			Troubles visuels		
Troubles gastrointestinaux	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sècheresse de la bouche ou de la gorge, Polypes des glandes fundiques (bénins)		Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, altérations du goût	Colite, stomatite	
Troubles hépatobiliaires	Augmentation du taux des enzymes hépatiques		Hépatite, ictère		
Troubles cutanés et les tissus souscutanés	Urticaire, prurit, éruption		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	Lupus érythémateux cutané subaigu (voir rubrique 4.4)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)			
Troubles rénaux et urinaires			Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)		
Troubles de l'appareil reproducteur et des			Gynécomastie		

tissus mammaires					
Troubles généraux	Fatigue	OEdème	Fièvre, hyperhidrose, OEdème de Quincke, anorexie, impuissance		
Explorations				Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie	

L'hypocalcémie et/ou l'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 :

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

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les effets d'un surdosage par lansoprazole chez l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aiguë soit vraisemblablement faible), et, par conséquent, aucune conduite à tenir concernant le traitement ne peut être précisée. Cependant, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole per os et jusqu'à 90 mg de lansoprazole par voie intraveineuse ont été administrées au cours des essais cliniques sans entraîner d'effets indésirables significatifs.

Veillez-vous référer à la rubrique 4.8 concernant les symptômes éventuels d'un surdosage de lansoprazole.

Dans le cas d'un surdosage suspecté, le patient doit être surveillé. Le lansoprazole n'est pas significativement éliminé par hémodialyse. Si nécessaire, un lavage gastrique, l'utilisation de charbon ainsi qu'un traitement symptomatique sont recommandés

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe aux protons; Code ATC : A02B C03

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 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*.

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 racémique de deux énantiomères actifs qui sont biotransformés en la forme active dans l'environnement acide des cellules pariétales. Etant donné que le lansoprazole est rapidement inactivé par l'acidité gastrique, il est administré *per os* sous forme gastrorésistante pour une absorption systémique.

Absorption et distribution :

La biodisponibilité du lansoprazole en dose unique est élevée (80-90%). Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 1,5 à 2,0 heures. La prise alimentaire ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité d'environ 50%. La liaison aux protéines plasmatiques est de 97%.

Des études ont montré que les microgranules provenant de l'ouverture d'une gélule donnent une aire sous la courbe (ASC) équivalente à la gélule intacte si les microgranules sont mélangés dans une petite quantité de jus d'orange, de jus de pomme ou de jus de tomate ou mélangés à une cuillère à soupe de compote de pomme ou de poire, ou saupoudrés sur une cuillère à soupe de yaourt, de crème dessert ou de fromage frais. Une ASC équivalente a également été retrouvée pour les microgranules mélangés à du jus de pomme administrés par sonde nasogastrique.

Biotransformation et élimination :

Le lansoprazole est principalement métabolisé par le foie et les métabolites sont excrétés par les voies 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 plasmatique du lansoprazole est comprise entre 1 à 2 heures suivant l'administration d'une dose unique ou multiple

chez les sujets sains. Il n'existe pas de preuve d'accumulation après des doses multiples chez les sujets sains. Les dérivés sulfone, sulfite et 5-hydroxyle du lansoprazole ont été identifiés dans le plasma. Ces métabolites ont une activité antisécrétoire faible ou inexistante.

Une étude avec du lansoprazole marqué au ¹⁴C a indiqué qu'environ un tiers de la radiation administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fèces.

Propriétés pharmacocinétiques chez les personnes âgées

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

Propriétés pharmacocinétiques chez les patients pédiatriques

L'évaluation de la pharmacocinétiques chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a révélé une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour ceux pesant 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 plus forte exposition au lansoprazole comparé aux adultes a été signalée chez les enfants de moins de 2-3 mois avec des doses à la fois de 1,0 mg/kg et de 0,5 mg/kg de poids corporel administrées en dose unique.

Données pharmacocinétiques en cas d'insuffisance hépatique

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

Métaboliseurs lents de CYP2C19

Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique et 2-6% de la population qualifiés de métaboliseurs lents (ML), sont homozygotes pour un allèle mutant du CYP2C19 et présente donc un déficit en enzyme CYP2C19 active. L'exposition au lansoprazole est multipliée plusieurs fois chez les métaboliseurs lents par rapport aux métaboliseurs rapides (MR).

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans deux études de cancérogénicité conduites chez le rat, le lansoprazole a engendré des hyperplasies des cellules gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose et des carcinoïdes des cellules ECL associés à une hypergastrinémie en rapport avec 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 des cellules de Leydig. Après 18 mois de traitement, on a observé une atrophie rétinienne. Cet effet n'a pas été constaté chez le singe, le chien ou la souris.

Chez la souris les études de cancérogénicité, une hyperplasie cellulaire gastrique entérochromaffines (ECL) liée à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du *rete testis* sont apparus.

La pertinence clinique de cette découverte 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 épaissement 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

Granulés de sucre (composés d'amidon de maïs et de saccharose)
Sodium laurylsulfate
N-méthylglucamine
Mannitol
Hypromellose
Macrogol 6000
Talc
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E171)
Copolymère d'acrylate d'éthyle-d'acide, méthacrylique (1 :1) 30% dispersion (Eudragit L30-D55)
Eau purifiée
Gélatine.

Lansoprazol AB 15 mg contient aussi 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 de dépassant pas 30°C.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lansoprazol AB 15 mg: boîtes de 14, 28, 56 et 84 gélules dans aluminium/aluminium plaquette thermoformée

Lansoprazol AB 30 mg: boîtes de 14, 28, 56 et 84 gélules dans aluminium/aluminium plaquette thermoformée

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 LA MARCHE

Aurobindo S.A.,
Av. E. Demunter 5 box 8,
1090 Bruxelles

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

Lansoprazol AB 15 mg: BE274696
Lansoprazol AB 30 mg: BE273831

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

Date de première autorisation:
Date de dernier renouvellement:

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11/2024
Date d'approbation du texte : 11/2024