ANSM - Mis à jour le : 27/09/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LANSOPRAZOLE SANDOZ 30 mg, gélule gastro-résistante

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lansoprazole..... 30 mg

Pour une gélule gastro-résistante.

Excipient à effet notoire : chaque gélule contient environ 200 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

LANSOPRAZOLE SANDOZ est indiqué chez l'adulte

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique,
- traitement de l'œsophagite par reflux,
- prévention de l'œsophagite par reflux,
- éradication de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) par administration concomitante d'une antibiothérapie appropriée pour le traitement des ulcères associés à *H. pylori*,
- traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique bénin, induits par les AINS chez des patients nécessitant un traitement continu par AINS,
- prévention de l'ulcère duodénal 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

Traitement de l'ulcère duodénal

La posologie recommandée est de 30 mg une fois 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 30 mg une fois 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.

Œsophagite par reflux

La posologie recommandée est de 30 mg une fois 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

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

Eradication de *Helicobacter pylori*

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

La posologie recommandée est de 30 mg de LANSOPRAZOLE SANDOZ 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 à LANSOPRAZOLE SANDOZ et à l'amoxicilline ou au métronidazole.

Six mois après la réussite du traitement d'éradication, le risque de réinfection 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 étudiée. En utilisant cette association, on a observé des taux d'éradication plus faibles que pour des 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.

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

30 mg une fois par jour pendant quatre semaines. Chez des patients dont la cicatrisation n'est pas complète, le traitement peut être poursuivi pendant quatre 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 peut être utilisée.

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

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

La posologie recommandée est de 15 mg ou de 30 mg par jour. Le soulagement des symptômes est obtenu rapidement. Un ajustement individuel de la posologie doit être envisagé. Si les symptômes ne sont pas soulagés dans les 4 semaines avec une posologie quotidienne de 30 mg, des examens complémentaires sont recommandés.

Syndrome de Zollinger-Ellison

La posologie initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La posologie doit être ajustée individuellement et le traitement doit être poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des posologies journalières jusqu'à 180 mg ont été utilisées. Si la posologie journalière requise dépasse 120 mg, elle devra être divisée et administrée en deux prises.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n’est nécessaire chez les patients atteints d’insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

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 pertinentes.

Population pédiatrique

En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation de LANSOPRAZOLE SANDOZ n'est pas recommandée chez l'enfant (voir rubrique 5.2) et la pertinence pour l’homme des résultats des études sur les animaux juvéniles est inconnue (voir rubrique 5.3).

Le traitement chez les nourrissons de moins d’un an doit être évité, les données cliniques disponibles n’ayant pas démontré d’effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

Mode d’administration

Pour un effet optimal, LANSOPRAZOLE SANDOZ 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. LANSOPRAZOLE SANDOZ 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.

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 gastrique maligne

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.

Administration concomitante d'inhibiteurs de la protéase du VIH

L'association de lansoprazole avec les inhibiteurs de protéases du VIH avec absorption pH-dépendante tels que l'atazanavir et le nelfinavir n'est pas recommandée en raison de la diminution très importante de leur biodisponibilité (voir rubrique 4.5).

Hypomagnésémie

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été rarement rapportés chez des patients traités par des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tels que le lansoprazole, pendant au moins trois mois et, dans la plupart des cas pendant un an. L'hypomagnésémie peut se manifester par des signes cliniques graves tels que fatigue, tétanie, bouffées délirantes, convulsions, sensations vertigineuses, arythmie ventriculaire, mais elle peut débuter de façon insidieuse et passer inaperçue. L'hypomagnésémie peut entraîner une hypocalcémie et / ou une hypokaliémie (voir rubrique 4.8). Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie (et l'hypomagnésémie associée à une hypocalcémie et/ou une hypokaliémie) s'est améliorée après supplémentation en magnésium et arrêt de l'IPP.

Chez les patients nécessitant un traitement prolongé ou en cas d'association des IPP avec de la digoxine ou avec des médicaments pouvant induire une hypomagnésémie (par exemple des diurétiques), un dosage du taux de magnésium sanguin doit être envisagé par les professionnels de santé avant de commencer le traitement par l'IPP puis régulièrement pendant le traitement.

Influence sur l'absorption de la vitamine B12

Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B12 (cyanocobalamine) en raison d'hypo- ou d'achlorhydrie. Ceci doit être pris en compte chez les patients disposant de réserves réduites ou présentant des facteurs de risque de diminution de l'absorption de la vitamine B12 lors de traitement au long cours ou si des symptômes cliniques sont observés.

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 bactériennes gastro-intestinales

Le lansoprazole, comme les autres traitements par IPP peut être associé à une augmentation du risque d'infection due à *Clostridum difficile*.

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 et Campylobacter.

Eradication d'Helicobacter pylori

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 de 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.

Colite

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.

Administration concomitante d'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'évènements 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).

Risque de fracture osseuse

Les inhibiteurs de la pompe à protons, en particulier s'ils sont utilisés à fortes doses et sur une durée prolongée (> 1 an), peuvent augmenter modérément le risque de fracture de la hanche, du poignet et des vertèbres, principalement chez les sujets âgés ou en présence d'autres facteurs de risque identifiés. Des études observationnelles suggèrent que les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent augmenter le risque global de fracture de 10 à 40 %. Cette augmentation peut être en partie due à d'autres facteurs de risque. Les patients présentant un risque d'ostéoporose doivent être pris en charge conformément aux recommandations en vigueur, et recevoir un apport approprié en vitamine D et en calcium.

Réactions cutanées sévères

Les réactions cutanées sévères (SCARs), y compris le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) et le syndrome d'hypersensibilité 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 indéterminée (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés de ces signes et ces symptômes et l'apparition de ces réactions cutanées doit être étroitement surveillée. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, 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 (IPP) 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 le lansoprazole. La survenue d'un LECS après traitement par un inhibiteur de la pompe à protons peut augmenter le risque de LECS avec d'autres inhibiteurs de la pompe à protons.

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 le lansoprazole (voir rubrique 4.8). La néphrite tubulo-interstitielle aiguë peut évoluer vers une insuffisance rénale.

En cas de suspicion de NTI, le lansoprazole doit être interrompu 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 SANDOZ 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.

LANSOPRAZOLE SANDOZ contient du saccharose et du sodium

Saccharose

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

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule gastro-résistante, c'est-à-dire 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 protéases du VIH

Association déconseillée avec les inhibiteurs de protéases du VIH pour lesquels l'absorption dépend du pH gastrique tels qu'atazanavir et nelfinavir en raison de la diminution très importante des concentrations plasmatiques de l'inhibiteur de protéase (voir rubrique 4.4).

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 ASC (aire sous la courbe) et C_{max} (concentration maximale).

Kétoconazole, itraconazole et posaconazole

L'absorption de kétoconazole, d'itraconazole et de posaconazole 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, d'itraconazole et de posaconazole 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.

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 une faible marge thérapeutique.

Théophylline

Le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de la théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique attendu. La surveillance du patient doit être prise en compte lors de l'association de ces deux médicaments.

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 ou à la fin du traitement par lansoprazole. Dosage des concentrations sanguines du tacrolimus, contrôle de la fonction rénale et adaptation de la posologie pendant l'association et après son arrêt.

Médicaments 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. Risque d'inefficacité du traitement antisécrétoire par diminution de son métabolisme par le millepertuis: à prendre en compte.

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

Autres interactions

Associations déconseillées

Méthotrexate

Risque d'augmentation de la toxicité du méthotrexate par diminution de son élimination.

Association déconseillée avec le méthotrexate aux doses > 20 mg / semaine. Association à prendre en compte pour des doses inférieures.

Associations à prendre en compte

Cyanocobalamine

Risque de carence en cyanocobalamine après traitement prolongé (quelques années), la réduction de l'acidité gastrique par ces médicaments pouvant diminuer l'absorption digestive de la vitamine B12.

Inhibiteurs des tyrosine kinases

Risque de diminution de la biodisponibilité de l'inhibiteur de tyrosine kinases, en raison de son absorption pH-dépendante.

Mycophénolate mofétil

Diminution des concentrations de l'acide mycophénolique d'environ un tiers, avec risque potentiel de baisse d'efficacité.

Ulipristal

Risque de diminution de l'effet de l'ulipristal, par diminution de son absorption.

Warfarine

L'administration concomitante de lansoprazole 60 mg et de warfarine n'a pas modifié la pharmacocinétique de la warfarine ou l'INR. Cependant il y a eu des cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine en cas d'association des IPP et de la warfarine. Des augmentations de l'INR et du temps de prothrombine peuvent entraîner des saignements anormaux et éventuellement un décès. Une surveillance de l'INR et du temps de prothrombine

est recommandée chez les patients traités par le lansoprazole et la warfarine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

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

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

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'Homme concernant l'effet de lansoprazole sur la fertilité. Des études de reproduction chez des rats et lapins femelles enceintes n'ont pas révélé d'effet du lansoprazole sur la fertilité, ni d'effet malformatif ou fœtotoxique ni d'effet chez les bébés allaités.

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 (> 1/1000, 1/100) ; rare (> 1/10 000, 1/1000) ; 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 commercialisation, il n'est pas possible d'appliquer une fréquence quelconque d'effets indésirables, ils sont donc mentionnés avec une fréquence « indéterminée ».

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Fréquence	**Fréquente**	**Peu fréquente**	**Rare**	**Très rare**	**Ir**
Classe Système Organe					
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie*, éosinophilie, leucopénie*	Anémie	Agranulocytose*, pancytopénie*	
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*	

Fréquence Classe Système Organe	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	In
Troubles du métabolisme et de la nutrition					H H * ? ?
Affections psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucination, confusion		H vi
Affections du système nerveux	Céphalée, sensation vertigineuse		Impatiences, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements		
Affections oculaires			Troubles visuels		
Affections gastro-intestinales	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sècheresse de la bouche ou de la gorge, polypes des glandes fundiques (bénins)		Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, perturbations du goût	Colite*, stomatite	
Affections hépatobiliaires	Augmentation du taux des enzymes hépatiques		Hépatite, ictère		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire, démangeaison, rash		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Stevens-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)*	L é cu (v S d m a e sy (s D ru

Fréquence Classe Système Organe	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	Ir
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif		Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)			
Affections du rein et des voies urinaires			Néphrite tubulo-interstitielle (avec évolution possible vers une insuffisance rénale)		
Affections des organes de reproduction et du sein			Gynécomastie		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Œdème	Fièvre, hyperhidrose, angiœdème, anorexie, impuissance		
Investigations				Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie	

* effets indésirables observés après l'approbation du dexlansoprazole (ces effets étant signalés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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.

Veuillez-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 à protons, code ATC : A02BC03.

Le lansoprazole est un inhibiteur de la pompe à protons gastrique. Il permet d'inhiber le dernier stade de formation de l'acide gastrique en inhibant l'activité de la pompe à protons H H^+/K^+ ATPase au niveau des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition est réversible et dose-dépendante. Ses effets s'exercent à la fois sur les sécrétions d'acide gastrique basale et stimulée. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide et réagit avec le groupe sulfhydrique de la pompe à protons H^+/K^+ ATPase entraînant une inhibition de l'activité de l'enzyme.

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 quotidienne répétée pendant une période de sept jours, environ 90 % de la sécrétion gastrique est inhibée. Il a un effet semblable sur la sécrétion d'acide gastrique basale. Une administration orale unique de 30 mg réduit la sécrétion basale d'environ 70 % ; les symptômes des patients sont donc améliorés dès la première dose. Après 8 jours d'administration répétée, la réduction est d'environ 85 %. Un soulagement rapide des symptômes est obtenu avec une gélule (30 mg) par jour, et la plupart des patients présentant un ulcère duodénal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une œsophagite par reflux en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre *H. pylori*.

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

D'après des données publiées, la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons devrait être interrompue entre 5 jours et 2 semaines avant de mesurer le taux de CgA. Le but est de permettre un retour à la normale des taux de CgA qui auraient été artificiellement augmentés par la prise d'IPP.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le lansoprazole est un 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 également à son métabolisme.

La demi-vie d'élimination plasmatique du lansoprazole est comprise entre 1,0 et 2,0 heures selon les doses unique ou multiples administrées à des sujets sains. Il n'existe pas de preuve d'accumulation après des doses multiples chez des 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 ^{14}C indique qu'environ un tiers de la quantité administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fèces.

Populations particulières

Sujets âgés

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

Population pédiatrique

L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle des adultes avec des doses de 15 mg pour ceux pesant moins de 30 kg et 30 mg pour ceux au-dessus. L'étude d'une dose de 17 mg/m^2 de surface corporelle ou de 1 mg/kg de poids corporel a montré une exposition comparable du lansoprazole chez les enfants âgés de 2-3 mois à un an comparé aux adultes.

Une plus forte exposition au lansoprazole comparé aux adultes a été signalée chez des enfants de moins de 2-3 mois avec des doses de 1,0 mg/kg et 0,5 mg/kg de poids corporel données en dose unique.

Insuffisance hépatique

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

Métaboliseurs lents du CYP2C19

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

5.3. Données de sécurité préclinique

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

Dans deux études de carcinogénicité conduites chez le rat, le lansoprazole a engendré des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose et des carcinoïdes cellulaires 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, une atrophie rétinienne a été observée. Ceci n'a pas été constaté chez le singe, le chien et la souris.

Chez la souris, au cours des études de carcinogénicité, sont apparus des hyperplasies cellulaires gastriques entérochromaffines (ECL) liées à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du *rete testis*.

La pertinence clinique de cette découverte n'est pas connue.

Études sur les animaux juvéniles :

Des études sur des rats juvéniles (étude de 8 semaines, étude toxicocinétique de titration de la dose de 6 semaines, étude de sensibilité du développement) couvrant la population pédiatrique de moins de 12 ans ont montré une incidence accrue d'épaississement de valve cardiaque. Les résultats étaient réversibles, ou tendaient vers la réversibilité, après une période de récupération de 4 semaines sans médicament. Les rats juvéniles âgés de moins de 21 jours (âge équivalent à environ 2 ans chez l'homme) étaient plus sensibles au développement d'un épaississement de valve cardiaque. La marge de sécurité par rapport à l'exposition au Lansoprazole attendue chez l'homme est de l'ordre de 3 à 6 fois l'exposition dans les études sur les animaux juvéniles basée sur l'ASC au niveau d'exposition maximal sans effet observable (NOEL) (étude de 8 semaines, étude de titration de la dose toxicocinétique de 6 semaines) ou niveau d'exposition minimal pour un effet observable (LOEL) (étude de sensibilité du développement).

La pertinence de ces résultats pour les patients pédiatriques de moins de 12 ans est inconnue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Sphères de sucre (contenant notamment du saccharose et de l'amidon de maïs), laurylsulfate de sodium, méglumine, mannitol, hypromellose, copolymère acide méthacrylique-acrylate d'éthyle, macrogol 6000, polysorbate 80, dioxyde de titane (E 171), talc.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane (E 171).

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

7, 14, 28 ou 60 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS PERRET

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

- 34009 381 184 5 2 : 7 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 185 1 3 : 14 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 186 8 1 : 28 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 381 439 3 5 : 60 gélules sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II