ANSM - Mis à jour le : 02/09/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

OGASTORO 15 mg, comprimé orodispersible

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg de lansoprazole.

Excipients à effet notoire : Chaque comprimé orodispersible contient 15 mg de lactose et 4,5 mg d'aspartame.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé orodispersible blanc à blanc-jaunâtre. Chaque comprimé orodispersible contient des microgranules gastro-résistants orange à brun foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

OGASTORO est indiqué chez les adultes.

- Traitement de l'ulcère duodénal et de l'ulcère gastrique
- Traitement de l'œsophagite par reflux
- Prévention de l'œsophagite par reflux
- Eradication 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 se fait 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 d'OGASTORO 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 OGASTORO 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 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 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 d'OGASTORO n'est pas recommandée chez l'enfant (voir rubrique 5.2) et les études sur les animaux juvéniles ont montré des résultats dont la pertinence pour l'homme est actuellement inconnue (voir rubrique 5.3).

Le traitement chez les nourrissons de moins de 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, OGASTORO 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. OGASTORO doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (voir rubrique 5.2). OGASTORO a un arôme de fraise et doit être placé sur la langue, puis sucé doucement. Le comprimé se délite rapidement dans la bouche, libérant les microgranules gastrorésistants qui sont avalés avec la salive du patient. Le comprimé peut également être avalé entier avec un verre d'eau.

Les comprimés orodispersibles peuvent être délités dans une petite quantité d'eau et administrés via une sonde nasogastrique ou une seringue orale.

Administration par sonde gastrique*:

- Oter le piston de la seringue (une seringue d'au moins 5 mL).

- Mettre le comprimé dans le corps de la seringue.
- Remettre le piston sur la seringue.
- Mettre 4 mL d'eau du robinet dans la seringue.
- Retourner la seringue et faire pénétrer 1 mL d'air supplémentaire.
- Secouer doucement la seringue pendant 10-20 secondes jusqu'à ce que le comprimé soit dissout.
- Raccorder la seringue sur la sonde et vider le contenu de la seringue dans la sonde gastrique.
- Remplir à nouveau la seringue avec 2-5 mL d'eau du robinet puis administrer le contenu dans la sonde.

Les études ont été réalisées avec une sonde gastrique de 8 French.

Administration orale par une seringue :

- Oter le piston de la seringue (une seringue d'au moins 5 mL).
- Mettre le comprimé dans le corps de la seringue.
- Remettre le piston sur la seringue.
- Mettre 4 mL d'eau du robinet dans la seringue.
- Retourner la seringue et faire pénétrer 1 mL d'air supplémentaire.
- Secouer doucement la seringue pendant 10-20 secondes jusqu'à ce que le comprimé soit dissout.
- Le contenu peut être vidé directement dans la bouche.
- Remplir à nouveau la seringue avec 2-5 mL d'eau du robinet afin de rincer la seringue et vider la seringue dans la bouche.
- Répéter si nécessaire l'étape précédente.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- En raison de la présence d’aspartam, ce médicament est contre-indiqué en cas de phénylcétonurie.

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.

Inhibiteurs de la protéase du VIH

L'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption dépend du pH gastrique, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (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 B_{12}

Le lansoprazole, comme tout antisécrétoire gastrique, peut diminuer l'absorption de la vitamine B_{12} (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 B_{12} 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 gastro-intestinales causées par des bactéries

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

Chez les patients 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 le résumé des caractéristiques du produit de ces antibiotiques doit également être suivi.

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.

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.

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 co-morbidité ou utilisation prolongée d'AINS aux doses maximales recommandées).

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 modérément augmenter 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 indésirables cutanées sévères

Des réactions indésirables cutanées sévères (SCAR) incluant le syndrome de Stevens-Johnson (SJS), la nécrolyse épidermique toxique (TEN) et la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatales, ont été rapportées en association avec le lansoprazole avec une fréquence non connue (voir rubrique 4.8). Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes concernant les réactions cutanées et surveillés de près. Si des signes et symptômes évocateurs de ces réactions apparaissent, le lansoprazole doit être immédiatement arrêté 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 OGASTORO. 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 du 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, 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 OGASTORO 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.

OGASTORO contient du lactose

Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

OGASTORO contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, 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 d'autres médicaments, pour lesquels le pH gastrique est un élément déterminant de leur biodisponibilité orale.

Inhibiteurs de la protéase du VIH :

L'administration concomitante du lansoprazole et d'inhibiteurs de la protéase du VIH, pour lesquels l'absorption est pH-dépendante, tels que atazanavir et nelfinavir, n'est pas recommandée car cela risquerait de réduire leur biodisponibilité de manière significative (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 fortes doses de méthotrexate peut augmenter et prolonger les taux sanguins de méthotrexate et/ou ses métabolites pouvant mener à une toxicité du méthotrexate. Par conséquent, dans les situations où de fortes doses de méthotrexate sont utilisées, un arrêt temporaire du traitement par le lansoprazole doit être envisagé.

Warfarine :

L'association de 60 mg de lansoprazole et de la warfarine n'a pas affecté la pharmacocinétique de la warfarine ou l'INR. Cependant, quelques cas d'augmentation de l'INR et du temps de prothrombine ont été rapportés lors de l'administration concomitante de warfarine et d'IPP. Une augmentation de l'INR et du temps de prothrombine peut provoquer des hémorragies, potentiellement fatales. En conséquence, chez les patients traités simultanément par le lansoprazole et la warfarine, le suivi de l'INR et du temps de prothrombine est recommandé, particulièrement au début et à l'arrêt d'un 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 une marge thérapeutique étroite.

Théophylline :

Le lansoprazole réduit la concentration plasmatique de la théophylline, ce qui peut diminuer l'effet clinique attendu. Le patient doit être sous surveillance en cas d'administration concomitante de lansoprazole et de 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 ou à la fin du traitement par lansoprazole.

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.

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.

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

Aucune donnée concernant l'effet du lansoprazole sur la fertilité humaine n'est disponible. Le lansoprazole n'a pas eu d'effet sur la fertilité chez les rats mâles et 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

Tableau répertoriant les 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) ; indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Pour tous les effets indésirables notifiés après commercialisation, il n'est pas possible d'imputer cet ordre de fréquence, par conséquent ils sont listés comme survenant à une fréquence « indéterminée ».

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Fréquence **Classe système-organe**	**Fréquente**	**Peu fréquente**	**Rare**	**Très rare**	**Indéterminée**
Affections hématologiques et du système lymphatique		Thrombopénie*, éosinophilie, leucopénie*	Anémie	Agranulocytose*, pancytopénie*	
Affections du système immunitaire				Choc anaphylactique*	
Trouble du métabolisme et de la nutrition					Hyponatrémie*, Hypomagnésémie*, Hypocalcémie* ? et Hypokaliémie* ?
Affections psychiatriques		Dépression	Insomnie, hallucination, confusion		Hallucinations visuelles
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		

Fréquence Classe système-organe	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	Indéterminée
Affections de la peau et du tissus sous-cutané	Urticaire, démangeaisons, rash		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Steven-Johnson*, nécrolyse épidermique toxique*	Lupus érythémateux cutané subaigu* (voir rubrique 4.4), et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome DRESS).
Affections musculo-squelettiques et systémiques		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, hyperhydrose, angioedème, anorexie, impuissance		
Investigations				Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie	

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

? L'hypocalcémie et/ou l'hypokaliémie peuvent être liées à l'apparition d'une hypomagnésémie (voir section 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^+/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 sulfohydrique 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 un comprimé orodispersible (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 gastro-résistante 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 comprimés orodispersibles délités dans une petite quantité d'eau et administrés via une seringue directement dans la bouche ou administrés via une sonde nasogastrique ont une aire sous la courbe (ASC) équivalente à celle du mode d'administration habituel.

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 sujets âgés.

Population pédiatrique

L'évaluation de la pharmacocinétique chez les enfants âgés de 1 à 17 ans a montré une exposition similaire à celle 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 non cliniques 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.

Etude sur les animaux juvéniles :

Des études sur des rats juvéniles (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 eu tendance à être réversibles après une période de récupération de 4 semaines sans médicament. Les rats juvéniles de moins de 21 jours (âge équivalent à environ 2 ans chez l'homme) étaient plus sensibles au développement d'un épaississement des valves cardiaques. 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 juvéniles sur la base de l'ASC à la dose sans effet observé (*no-observed-effect level*, NOEL) (étude de 8 semaines, étude de titration de la dose toxicocinétique de 6 semaines) ou à la dose minimale pour laquelle un effet est observé (*lowest-observed-effect level,* LOEL) (étude de sensibilité au 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

Microgranules de lactose monohydraté et de cellulose microcristalline, carbonate de magnésium, L-hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose (E463), hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), talc, mannitol (E421), dispersion de copolymère d'acide méthacrylique-acrylate d'éthyle (1:1) à 30%, dispersion de polyacrylate à 30%, macrogol 8000, monostéarate de glycérol, polysorbate 80, citrate de triéthyle, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge, acide citrique anhydre (E330), cellulose microcristalline, crospovidone, arôme fraise DURAROME 860017 TD0590, aspartame (E951), stéarate de magnésium.

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 +25°C

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

7, 14 et 28 comprimés sous plaquettes prédécoupées (Aluminium /Aluminium) avec ou sans boitier de transport (Polypropylène).

7, 14 et 28 comprimés sous plaquettes non prédécoupées (Aluminium /Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

TAKEDA FRANCE SAS

16 PLACE DE L'IRIS

92400 COURBEVOIE

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

- 34009 368 715 0 2 : 7 comprimés sous plaquettes prédécoupées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 716 7 0 : 14 comprimés sous plaquettes prédécoupées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 368 717 3 1 : 28 comprimés sous plaquettes prédécoupées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 392 394 6 0 : 7 comprimés sous plaquettes non prédécoupées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 392 395 2 1 : 14 comprimés sous plaquettes non prédécoupées (Aluminium/Aluminium).
- 34009 392 396 9 9 : 28 comprimés sous plaquettes non prédécoupées (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