

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LES FORMES PHARMACEUTIQUES, LES DOSAGES
DU MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION, LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Demandeur</u>	<u>Nom de fantaisie</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Autriche	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg - gélules	15 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg - gélules	30 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Danemark	-	HEXAL AG	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	30 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Allemagne	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg - gélules	15 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg - gélules	30 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Finlande	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
Suède	-	HEXAL AG	Lansocid	15 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	30 mg	Gélule gastro-résistante	Voie orale

ANNEXE II

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES
CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA**

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, GÉLULES GASTRO-RÉSISTANTES (voir annexe I)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, gélules gastro-résistantes, a fait l'objet d'une saisine formée conformément à l'article 29 de la directive 2001/83/CE du Conseil, telle que modifiée, suite à la formulation d'inquiétudes par l'Allemagne au cours d'une procédure de reconnaissance mutuelle dans le cadre de laquelle la Finlande est intervenue comme État membre de référence. Le RCP du produit de référence en Allemagne ne contient pas les indications se rapportant à l'usage concomitant d'AINS et au traitement et à la prévention de l'ulcération gastrique et duodénale provoquée par ces composants.

- Traitement d'ulcères bénins gastriques et duodénaux associé à l'usage d'analgésiques anti-inflammatoires chez les patients nécessitant un traitement analgésique anti-inflammatoire continu.

L'acide gastrique joue un rôle central dans la pathogénèse des ulcères gastro-duodénaux et il a été démontré que l'inhibition de cet acide permettait effectivement de guérir des ulcères induits par les AINS. La guérison est retardée chez les patients continuant à prendre des AINS.

Agrawal et al ont mené un essai de contrôle randomisé en double aveugle auprès de 353 patients atteints d'ulcère gastrique ayant continué à recevoir des doses stables d'AINS. Les patients ont été soumis de façon randomisée à un traitement par ranitidine 150 mg deux fois par jour ou par lansoprazole 15 mg ou 30 mg une fois par jour pendant 8 semaines. La guérison a été évaluée par voie endoscopique à 4 puis à 8 semaines. Après 8 semaines de traitement, la guérison a été observée chez 61 sur 115 patients (53%), 81 sur 118 patients (69%) et sur 117 patients 85 (73%) sous ranitidine, lansoprazole 15 mg et lansoprazole 30 mg, respectivement ($P < 0,05$ pour la ranitidine contre les deux doses de lansoprazole). À 4 semaines, les taux de guérison correspondants étaient de 30%, 47% et 57%. En ce qui concerne les ulcères duodénaux ($n=46$), les taux de guérison se situaient entre 81%-93% à la semaine 8 dans les trois groupes de traitement. Les trois groupes ont bénéficié d'un niveau de sécurité comparable. **Matsukawa et al** ont évalué, dans une étude non contrôlée, l'efficacité de lansoprazole 15 mg et 30 mg chez 47 patients souffrant d'ulcères gastro-duodénaux induits par les AINS. Les patients atteints d'ulcères duodénaux ($n=3$) ont été traités pendant 6 semaines et ceux atteints d'ulcères gastriques ($n=42$) ou d'ulcères multiples ($n=5$) pendant 8 semaines. Le taux de guérison global, selon la classification de Sakitas, était de 95%. Le taux de guérison S2 (bonne guérison) était de 35%. **Campbell et al** ont évalué l'effet du pré-traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) sur les taux de guérison de l'ulcère gastrique chez les patients traités par AINS et des médicaments antisécrétoires dans des analyses regroupées de deux essais de contrôle randomisés en double aveugle identiques comparant le lansoprazole avec la ranitidine. Un total de 692 patients ont été évalués. Les taux de guérison simple (indépendamment du statut de *H.pylori*) étaient à 8 semaines de 66%, 74% et 50% dans les groupes traités par lansoprazole 15 mg, 30 mg et ranitidine, respectivement; ($P < 0,001$). Chez les patients sous AINS atteints d'un ulcère gastrique à infection par *H.pylori*, la guérison a été sensiblement optimisée grâce à un agent antisécrétoire (70% contre 61%, $P < 0,05$). Dans une étude publiée sous forme de synthèse (**Goldstein et al**), les taux de guérison étaient de 64% et 76% pour les doses à 15 mg et 30 mg respectivement, à la semaine 8. À la semaine 4, les taux étaient de 44% et 51%, pour les doses à 15 mg et 30 mg respectivement.

Les inhibiteurs de pompe à protons, l'omeprazole, le lansoprazole et le pantoprazole sont tous en majeure partie métabolisés par le cytochrome P450 isoforme CYP2C19. Tous les trois présentent un potentiel très limité d'interactions de médicaments au niveau CYP (**Unge and Anderson 1997**). Une interaction avec les AINS n'a pas été suggérée.

- Prophylaxie des ulcères gastriques et duodénaux associée à l'usage d'agents anti-inflammatoires et soulagement des symptômes chez les patients nécessitant un traitement anti-inflammatoire continu.

Trois documents publiés concernant les preuves cliniques en faveur de la prévention des ulcères liés aux AINS ont été présentés. **Lai et al** ont étudié 123 patients atteints d'ulcère avec complications en rapport avec l'utilisation d'aspirine à faible dose et infectés par *H.pylori*. Après guérison des ulcères et éradication de *H.pylori*, les patients ont été mis sous traitement randomisé par lansoprazole 30 mg ou placebo en plus d'aspirine 100 mg quotidiennement pendant 12 mois. Le critère principal était la récurrence de complications d'ulcère. Au cours du suivi, on a constaté que 9/61 patients (14,8%) dans le groupe placebo présentaient une récurrence de complications d'ulcère comparé à 1/62 patients (1,6%) dans le groupe lansoprazole (P=0,008). **Graham et al** ont conduit un essai de contrôle randomisé en double aveugle prospectif sur 537 patients non infectés par *H.pylori* et qui étaient des utilisateurs de longue durée d'AINS présentant un historique d'ulcère gastrique documenté sur le plan endoscopique. Les patients ont été soumis à un traitement randomisé à base de placebo, misoprostol ou lansoprazole 15mg ou 30 mg pendant 12 semaines. Le statut de l'ulcère a été déterminé par endoscopie aux semaines 4, 8 et 12. À la semaine 12, les pourcentages de patients dépourvus d'ulcère gastrique étaient de 51%, 93%, 80% et 82% pour les groupes sous placebo, misoprostol, lansoprazole 15 mg et lansoprazole 30 mg respectivement. L'utilisation d'antacide était sensiblement plus réduite chez les patients des groupes sous lansoprazole que chez les patients des groupes sous misoprostol et placebo. Les patients des groupes sous lansoprazole présentaient nettement moins de douleurs abdominales comparés à ceux du groupe sous misoprostol. **Lai et al** ont étudié 43 patients atteints d'ulcère peptique et qui ont été infectés par *H.pylori* en recevant des AINS. Les patients se sont vu administrer un traitement d'éradication suivi par du lansoprazole 30 mg pendant 4 semaines. Les patients chez lesquels les ulcères étaient guéris et *H.pylori* était éradiqué ont ensuite reçu du naxoprène 750 mg et ont subi de façon randomisée soit un traitement à base de lansoprazole 30 mg, soit aucun traitement pendant 8 semaines. Le critère principal était la récurrence d'ulcères symptomatiques et compliqués au cours des 8 semaines. Une endoscopie a également été réalisée à la semaine 8. L'incidence cumulative d'ulcères GD symptomatiques et compliqués à la semaine 8 était de 4,4 % dans le groupe sous lansoprazole et de 42,9% dans le groupe sans traitement (P=0,0025).

Analyse bénéfice/risque

Les données bibliographiques présentées par le demandeur montrent que chez les patients continuant à recevoir des AINS, le lansoprazole se révèle plus efficace dans la guérison des ulcères gastriques qu'un antagoniste de récepteur H₂, et que les taux de guérison sont acceptables, bien que légèrement plus bas que ceux relevés pour l'omeprazole. Il existe peu de données en ce qui concerne les taux de guérison des ulcères duodénaux, mais ceux-ci sont généralement connus pour guérir plus vite que les ulcères gastriques suite à la suppression de l'acide. Les données limitées relatives à lansoprazole corroborent cela. Aucune étude formelle sur l'interaction entre le lansoprazole et les AINS n'a été réalisée. Plusieurs essais cliniques ainsi qu'une expérience clinique étendue n'ont pas indiqué l'existence d'interactions lorsque lansoprazole est administré en même temps que des AINS. En outre, les études d'interaction réalisées à l'aide d'omeprazole et plusieurs AINS n'ont pas permis de démontrer une interaction. Le manque d'études formelles concernant l'interaction avec les AINS doit être mentionné de façon adéquate dans le RCP.

Les données bibliographiques soumises permettent d'étayer les indications suivantes:

- Traitement des ulcères duodénaux et gastriques bénins associés aux AINS chez les patients nécessitant un traitement continu d'AINS.
- Prophylaxie des ulcères duodénaux et gastriques bénins associés aux AINS chez les patients à risque nécessitant un traitement continu d'AINS.

Toutefois, l'indication comportant le soulagement des symptômes dans cette population n'est pas suffisamment étayée. En comparaison avec le placebo, le lansoprazole n'a réduit la nécessité d'antiacides que dans l'une des études, mais des différences significatives en ce qui concerne les symptômes n'ont pas été démontrées.

Aussi, le profil bénéfice/risque de Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg dans les indications proposées peut être considéré comme favorable.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que,

- la saisine portait sur l'adoption consensuelle d'un résumé des caractéristiques du produit au vu de l'indication,
- le résumé des caractéristiques du produit proposé par le demandeur a été évalué sur la base de la documentation proposée et de la discussion scientifique au sein du comité,

le CHMP a recommandé l'octroi des autorisations de mise sur le marché avec les modifications apportées au résumé des caractéristiques du produit, tel que présenté à l'annexe III pour Lansoprazol HEXAL et les dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

RESUME MODIFIE DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT DE L'ETAT MEMBRE DE REFERENCE

Note: Ce Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) est celui annexé à la décision de la Commission relative à la saisine communautaire conformément à l'article 29 des médicaments contenant de lansoprazole. Ce texte doit être considéré comme valide au moment de la décision de la Commission.

Après la décision de la Commission, ce RCP fera, si nécessaire, l'objet de mises à jour par les autorités compétentes de l'état-membre. Par conséquent, ce RCP peut ne pas correspondre à la version actuelle.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lansoprazole et noms associés (voir Annexe 1), gélule gastro-résistante de 15 mg.
Lansoprazole et noms associés (voir Annexe 1), gélule gastro-résistante de 30 mg.

[voir Annexe 1 – à compléter au niveau national]

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule comprend 15 ou 30 mg de lansoprazole.

[À compléter au niveau national]

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule gastro-résistante.

15 mg:

Gélule opaque, de couleur jaune, gélatineuse, contenant des granules à enrobage entérique.

30 mg:

Gélule opaque, de couleur blanche, gélatineuse, contenant des granules à enrobage entérique

[À compléter au niveau national]

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement des ulcères duodénaux et gastriques confirmés par l'endoscopie ou la radiographie.
- Traitement des oesophagites par reflux gastro-oesophagien
- Traitement prophylactique à long terme des oesophagites par reflux gastro-oesophagien
- Syndrome de Zollinger-Ellison
- Traitement des ulcères gastriques et duodénaux bénins induits par les AINS chez les patients nécessitant un traitement continu par les AINS.
- Traitement prophylactique des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS chez les patients à risque nécessitant un traitement au long cours par les AINS.

4.2. Posologie et modes d'administration

Traitement de l'ulcère duodéal:

La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Chez les patients dont la guérison n'est pas complète après ce délai, le traitement devra être poursuivi pendant encore deux semaines supplémentaires à la même posologie.

Traitement de l'ulcère gastrique:

La posologie recommandée est de 30 mg une fois par jour pendant 4 semaines. L'ulcère guérit habituellement au cours de ces 4 semaines, cependant chez les patients dont la guérison n'est pas

complète après ce délai, le traitement devra être poursuivi pendant encore 4 semaines supplémentaires à la même posologie.

Traitement de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien:

La posologie recommandée est de 30 mg de lansoprazole une fois par jour pendant 4 semaines. Chez les patients dont la guérison n'est pas complète après ce délai, le traitement devra être poursuivi pendant encore 4 semaines supplémentaires à la même posologie.

Traitement prophylactique de l'oesophagite par reflux gastro-oesophagien:

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

Syndrome de Zollinger-Ellison:

La posologie initiale recommandée est de 60 mg une fois par jour. La dose devra être adaptée individuellement et le traitement poursuivi aussi longtemps que nécessaire. Des posologies quotidiennes pouvant atteindre 180 mg ont été administrées. Si la dose requise excède 120 mg, celle-ci devrait être administrée en deux doses.

Ulcères gastriques et duodénaux bénins induits par les AINS:

30 mg une fois par jour pendant quatre semaines. Chez les patients dont la guérison n'est pas complète, le traitement devrait être poursuivi pendant encore quatre semaines supplémentaires. Pour les patients à risque d'ulcères ou présentant un ulcère difficile à guérir, un traitement plus long et/ou une posologie plus élevée devront être considérés.

Traitement prophylactique des ulcères gastriques et duodénaux induits par les AINS chez les patients nécessitant un traitement par les AINS au long cours:

15 mg une fois par jour. La posologie de 30 mg par jour devrait être administrée en cas d'échec thérapeutique.

Reflux gastro-oesophagien symptomatique:

La posologie recommandée est de 15 à 30 mg une fois par jour. Un soulagement des symptômes est rapidement atteint. Un ajustement individuel de la dose devrait être considéré. Si une amélioration des symptômes n'a pas lieu au cours des quatre semaines de traitement à la posologie de 30 mg par jour, d'autres examens sont recommandés.

Insuffisance fonctionnelle hépatique ou rénale:

Une modification de la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale, n'est pas nécessaire. Cependant, dans ce cas, la posologie normale de 30 mg par jour ne devrait pas être dépassée. La prudence est recommandée lors de l'administration de lansoprazole chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, la dose ne devrait pas excéder 30 mg. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, la dose quotidienne devrait se limiter à 15 mg par jour. En raison du manque de données concernant les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, ceux-ci ne devraient pas être traités par lansoprazole (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

Enfants:

Etant donné que la sécurité et l'efficacité du lansoprazole n'ont pas été établies chez l'enfant, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population.

Personnes âgées: En raison de l'élimination retardée du lansoprazole chez les personnes âgées, il peut s'avérer nécessaire d'administrer le traitement à des doses de 15 – 30 mg en l'ajustant aux besoins individuels des patients. La posologie quotidienne chez les personnes âgées ne devrait cependant pas excéder 30 mg.

Les gélules doivent être avalées en entier avec du liquide. Les capsules peuvent être vidées, le contenu ne doit cependant pas être mâché ou moulu. La prise concomitante de nourriture ralentit et réduit l'absorption de lansoprazole. Ce médicament est plus efficace lorsqu'il est pris à jeun.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité au lansoprazole ou à l'un des excipients de ce médicament.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Le diagnostic d'ulcère gastro-duodéal et d'oesophagite par reflux gastro-oesophagien devrait être confirmé par endoscopie ou par d'autres méthodes diagnostiques appropriées. Une oesophagite par reflux peut ne pas se traduire par une ulcération et/ou une lésion visible, dans certains cas l'endoscopie seule peut donc être insuffisante.

Le diagnostic de tumeur gastrique maligne doit être éliminé avant d'initialiser le traitement d'ulcère gastrique par lansoprazole étant donné que celui-ci peut masquer les symptômes et retarder le diagnostic.

Lansoprazole devrait être utilisé avec prudence chez les patients présentant un trouble sévère de la fonction hépatique. (Voir rubrique 4.2 « Posologie et modes d'administration »).

Le lansoprazole présente un mécanisme d'action semblable à celui de l'oméprazole, ces deux médicaments augmentent le pH gastrique, la déclaration suivante a été faite par analogie à l'oméprazole. Une diminution de l'acidité gastrique due au lansoprazole augmente le taux de bactéries normalement présentes dans le tractus gastro-intestinal. Le traitement par lansoprazole peut aboutir à un risque légèrement augmenté d'infections gastro-intestinales comme les infections à *salmonelle* et à *campylobacter*.

Chez les patients souffrant d'ulcères gastro-intestinaux, la possibilité d'une infection à *H. pylori* en tant que facteur étiologique, devrait être considérée.

Si le lansoprazole est utilisé en association avec des antibiotiques dans le traitement d'éradication de *H. pylori*, les consignes d'utilisation de ces antibiotiques devraient également être suivies.

En raison du nombre limité de données concernant la sécurité d'emploi chez les patients traités pendant une période supérieure à un an, le traitement devrait faire l'objet de révisions régulières et une évaluation exhaustive de la relation bénéfice/risque devrait avoir lieu régulièrement. (voir « 5.3 données de sécurité précliniques »).

Si des troubles visuels apparaissent lors de traitements au long cours (> 1 an), un ophtalmologiste devrait être consulté.

Les patients présentant des formes héréditaires rares d'intolérance au fructose, de malabsorption du glucose-galactose et de déficit en sucrase-isomaltase ne devraient pas prendre ce médicament.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Médicaments associés au cytochrome P450

Etant donné que le lansoprazole est métabolisé par un système d'enzymes associé au cytochrome P450 (CYP2C19 et CYP3A4), des interactions avec les médicaments métabolisés par le même système enzymatique peuvent avoir lieu.

Les effets des autres médicaments sur le lansoprazole

Médicaments inhibant le CYP2C19

Les substances qui inhibent le CYP2C19 peuvent augmenter la concentration plasmatique de lansoprazole. La fluvoxamine, un inhibiteur du CYP2C19, multiplie les concentrations plasmatiques de lansoprazole par un facteur de 4.

Médicaments inhibant le CYP3A4

Les substances inhibant le CYP3A4 telles que le kétokonazole, l'itraconazole, les inhibiteurs des protéases, les macrolides etc. peuvent nettement augmenter les concentrations plasmatiques de lansoprazole.

Effets du lansoprazole sur d'autres médicaments

Le kétokonazole et l'itraconazole

L'absorption du kétokonazole et de l'itraconazole à partir du tractus gastro-intestinal est améliorée par la présence d'acide gastrique. L'administration de lansoprazole peut résulter en des concentrations de kétokonazole et d'itraconazole inférieures au seuil thérapeutique de sorte que cette association devrait être évitée. Cet effet peut également se produire lorsque le lansoprazole est associé à d'autres médicaments dont l'absorption est dépendante du pH.

Digoxine

L'administration concomitante de lansoprazole et de digoxine peut entraîner une augmentation des concentrations plasmatiques de digoxine. Chez les patients traités par digoxine, les concentrations plasmatiques de celle-ci devraient faire l'objet d'un monitoring et la posologie de digoxine devrait être ajustée si nécessaire.

Médicaments métabolisés par le CYP3A4

Le lansoprazole peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le CYP3A4. La prudence est recommandée lors de l'association du lansoprazole et des médicaments métabolisés par cette enzyme.

Tacrolimus

L'administration concomitante de lansoprazole augmente la concentration plasmatique de tacrolimus (un substrat du CYP3A et de la P-gp). La prise de lansoprazole augmente le taux moyen de tacrolimus jusqu'à 81%. Le monitoring des concentrations plasmatiques de tacrolimus est recommandé au début et à la fin d'un traitement concomitant de lansoprazole.

Carbamazépine

La prudence est recommandée lors du traitement concomitant de carbamazépine (un substrat du CYP3A) et de lansoprazole. Cette association médicamenteuse peut aussi bien résulter en une augmentation de la concentration de carbamazépine qu'en une diminution de la concentration de lansoprazole.

Phénytoïne

Les études ont montré que la phénytoïne (un substrat du CYP2C19 et du CYP2C9) peut nécessiter une réduction de dose, lors d'une administration concomitante de lansoprazole. La prudence ainsi qu'un monitoring des concentrations plasmatiques de phénytoïne sont recommandés au début et à la fin du traitement par lansoprazole.

Warfarine

La prudence ainsi qu'un monitoring fréquent sont recommandés chez les patients traités par warfarine, au début et à la fin d'un traitement concomitant de lansoprazole.

Théophylline

Le lansoprazole entraîne une réduction de la concentration plasmatique de théophylline de 14%. Chez certains patients, une diminution importante sur le plan clinique peut se produire. La prudence est conseillée lors de l'administration concomitante de ces deux médicaments.

Des interactions importantes sur le plan clinique, entre le lansoprazole et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou le diazépam n'ont pas été démontrées. Des études cliniques protocolaires d'interactions entre le lansoprazole et les AINS n'ont pas été conduites.

Les antiacides et le sucralfate peuvent diminuer la biodisponibilité du lansoprazole, de sorte que la dose de lansoprazole devrait être administrée au moins une heure avant ou après la prise de ceux-ci.

Une inhibition de la P-glycoprotéine (Pgp), une protéine de transport par le lansoprazole a été observée in vitro. Il n'est pas exclu que le lansoprazole puisse affecter le transport de médicaments par l'intermédiaire de cette protéine en augmentant la concentration plasmatique des substrats de la P-gp tels que la digoxine.

La prudence est recommandée lors de l'association de lansoprazole et de médicaments à index thérapeutique étroit, puisque les effets du lansoprazole sur le métabolisme d'autres médicaments n'ont pas fait l'objet d'investigations extensives.

Les interactions suivantes entre le lansoprazole et certains antibiotiques utilisés dans le traitement d'éradication, ont été constatées à ce jour:

Médicaments administrés de manière concomitante	Posologie et durée de l'administration concomitante	Effet*
lansoprazole + clarithromycine	30 mg + 500 mg 3 fois/jour pendant 5 jours	Augmentation de la concentration plasmatique des métabolites de la clarithromycine de 16%, augmentation de la biodisponibilité du lansoprazole de 19 % à 32%.
lansoprazole + amoxicilline	30 mg + 1000 mg 3 fois/jour pendant 5 jours	Diminution de l'absorption d'amoxicilline
lansoprazole + métronidazole	N'a pas encore fait l'objet d'investigations	
lansoprazole + clarithromycine + amoxicilline	30 mg + 500 mg + 1000 mg deux fois par jour pendant 5 jours	Augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie du lansoprazole de respectivement 30%; augmentation de la concentration plasmatique des métabolites de la clarithromycine de 30%

*Les effets de la clarithromycine sur la pharmacocinétique du lansoprazole semblent dépendre du génotype CYP2C19 des patients. Les effets sembleraient plus marqués chez un métaboliseur lent que chez un métaboliseur rapide.

La prise de nourriture diminue la biodisponibilité du lansoprazole: il est recommandé de prendre le lansoprazole avant les repas.

4.6. Grossesse et allaitement

Des données cliniques concernant la prise de lansoprazole en cours de gestation ne sont pas disponibles. Les études animales ne montrent pas d'effets délétères directs ou indirects concernant la grossesse, le développement embryonnaire/foetal, l'accouchement ou le développement postnatal.

Ainsi l'utilisation de lansoprazole n'est pas recommandée en cours de gestation.

Chez l'homme, on ne sait pas si le lansoprazole est excrété dans le lait maternel. Les études animales ont montré une excrétion de lansoprazole dans le lait. La décision de continuer/interrompre l'allaitement ou de continuer/interrompre le traitement par lansoprazole devrait être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par lansoprazole pour la mère.

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

Des effets indésirables tels que des vertiges et une fatigue peuvent se produire (voir rubrique 4.8 effets indésirables). Dans ces conditions, la capacité à réagir peut être diminuée. Ceci devrait être pris en considération lors de la conduite ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.8 effets indésirables).

4.8. Effets indésirables

	Fréquents (>1%)	Peu fréquents (0.1-1%)	Rares (0.01-0.1%)	Très rares (<0.01%)
Gastro-intestinaux	Nausée, diarrhée, douleurs gastriques, constipation, vomissement, flatulence et dyspepsie.		Sécheresse buccale ou pharyngée, glossite, oesophagite à candida, pancréatite.	colite, stomatite et langue noire.
Peau et phanères	Eczéma, urticaire et prurit		Pétéchie, purpura, chute de cheveux, érythème multiforme, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.	
Système nerveux	Céphalée, vertiges		Instabilité psychomotrice, insomnie, somnolence, dépression, hallucination, confusion, vertige et paresthésie, somnolence, tremblement.	
Foie et reins		Augmentation de la concentration des enzymes hépatiques	hépatite, ictère et néphrite interstitielle.	
Sang			Thrombocytopénie, éosinophilie, pancytopénie, agranulocytose, anémie et leucopénie.	Agranulocytose
Cardiovasculaire			Oedèmes périphériques, palpitation et douleur thoracique.	

Désordres musculo-squelettiques et du tissu conjonctif			Douleurs musculaire et articulaire.	
Organes des sens			Troubles tactiles et visuels.	
Troubles endocriniens				gynécomastie, galactorrhée.
Général	fatigue.		Fièvre, hyperhidrose, bronchoconstriction, impotence et angioedème.	Choc anaphylactique, malaise général.
Examens biologiques				Augmentation de la concentration de cholestérol et des triglycérides.

4.9. Surdosage

Les effets d'un surdosage de lansoprazole sur l'homme ne sont pas connus (bien que la toxicité aigüe soit vraisemblablement faible) par conséquent, une conduite à tenir concernant le traitement ne peut être donnée. Cependant, des doses quotidiennes allant jusqu'à 180 mg de lansoprazole ont été administrées dans des essais cliniques sans générer d'effets indésirables significatifs. Veuillez vous référer à la rubrique 4.8 Effets indésirables concernant les symptômes éventuels d'un surdosage de lansoprazole. Le lansoprazole n'est pas éliminé par hémodialyse de façon significative. La vidange gastrique, l'utilisation de charbon ainsi qu'un traitement symptomatique sont recommandés en cas de besoins.

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 l'ATPase H^+/K^+ au niveau des cellules pariétales de l'estomac. L'inhibition dépend de la dose et est réversible, ses effets s'exercent à la fois sur la sécrétion d'acide gastrique basale ainsi que sur la sécrétion stimulée. Le lansoprazole se concentre dans les cellules pariétales et devient actif dans leur environnement acide au niveau duquel il réagit avec le groupe sulphydryl de l'ATPase H^+/K^+ 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 30 mg de lansoprazole diminue d'environ 80% la sécrétion d'acide gastrique stimulée par la pentagastrine. Environ 90% de la sécrétion gastrique est inhibée, après l'administration quotidienne répétée pendant une période de sept jours. Il a un effet semblable sur la sécrétion d'acide gastrique basale. Une dose 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%. Une dose de 30 mg par jour permet d'obtenir un soulagement

rapide des symptômes; la plupart des patients présentant un ulcère duodéal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une oesophagite par reflux gastro-oesophagien en 4 semaines.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption et distribution:

Le lansoprazole étant rapidement inactivé par l'acide gastrique, il s'administre donc sous forme de gélules gélatineuses contenant des granules à enrobage entérique. L'absorption à partir du duodénum est rapide et la concentration maximale est atteinte en 1.5 – 2.0 heures. La biodisponibilité après la prise d'une dose unique de 30 mg ainsi qu'à la suite de prises quotidiennes répétées est de 80-90%. La prise alimentaire ralentit le taux d'absorption du lansoprazole et réduit sa biodisponibilité (AUC) d'environ 25%. Les antiacides et le sucralfate peuvent réduire la biodisponibilité du lansoprazole. La liaison aux protéines plasmatiques du lansoprazole est d'environ 95%, ceci ne semble pas avoir d'effet significatif sur les autres médicaments liés aux protéines.

Métabolisme et élimination:

Le lansoprazole est principalement métabolisé par l'activité catalytique de l'enzyme CYP2C19. L'enzyme CYP3A4 contribue également à son métabolisme. Le CYP2C19 est sujet à un polymorphisme génétique et 2-6 % de la population appelés métaboliseurs lent (MLs) sont homozygotes pour la mutation allélique du CYP2C19 et présentent donc un déficit en enzyme CYP2C19 active. La concentration de lansoprazole est beaucoup plus élevée chez les MLs que chez les métaboliseurs rapides (MRs).

La demi-vie d'élimination du lansoprazole est de 1.0 -2.0 heures. Celle-ci n'est pas modifiée au cours du traitement. Une dose unique de lansoprazole inhibe la sécrétion d'acide gastrique pendant plus de 24 heures. Etant donné que le lansoprazole est activé dans les cellules pariétales, sa concentration plasmatique ne reflète pas l'inhibition de l'acidité gastrique. Le lansoprazole est principalement métabolisé dans le foie. Trois métabolites plasmatiques ont été identifiés : le sulphone, le 5-hydroxy lansoprazole et le sulphide. Ces métabolites n'ont pas d'effets significatifs sur la sécrétion acide. Environ 15-50% des métabolites sont excrétés dans les urines et le reste dans les selles. Trois métabolites ont été identifiés dans les urines : le 5-hydroxy sulphone, le 5-hydroxy sulphide et le 5-hydroxy lansoprazole. Chez les patients présentant une cirrhose, l'AUC du lansoprazole est augmentée de manière significative et la demi-vie d'élimination est prolongée, cependant aucun signe d'accumulation du lansoprazole n'a été constaté. Dans le cadre d'une insuffisance rénale, la biodisponibilité du lansoprazole n'est pas modifiée de manière significative. L'élimination du lansoprazole est légèrement retardée chez les personnes âgées.

5.3. Données de sécurité précliniques

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 « enterochromaffin-like » (ECL) dose-dépendantes et à des tumeurs carcinoïdes cellulaires ECL associés à une hypergastrinémie en rapport avec l'inhibition de la sécrétion acide ainsi qu'une atrophie rétinienne. L'atrophie rétinienne n'est apparue qu'après 18 mois de traitement. Ceci n'a pas été constaté chez le singe, le chien ou la souris. Chez la souris, des hyperplasies cellulaires gastriques ECL dose-dépendantes, des tumeurs hépatiques et des adénomes du rete testis sont apparus. L'importance clinique de cette découverte n'est pas connue.

Les résultats des études concernant le potentiel carcinogénique montre que le traitement par lansoprazole est associé à une hyperplasie des cellules de Leydig et à des tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez le rat.

Une métaplasie intestinale a été constatée dans les études animales concernant le rat. L'importance clinique de cette découverte n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Granules de sucre (saccharose et amidon de maïs)
Laurilsulphate sodique
Méglumine
Mannitol
Hyromellose
Macrogol 6000
Talc
Polysorbate 80
Dioxyde de titane (E 171)
Copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, 1:1, dispersion de 30 %

Enveloppe de la gélule:

Gélatine
Dioxyde de titane (E 171)

De plus pour lansoprazole 15 mg:
Quinoline jaune (E 104)

[A compléter au niveau national]

6.2. Incompatibilités

Sans objet

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ne pas conserver à une température supérieure à 25°C.
Conserver dans l'emballage original à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Aluminium/blister en aluminium (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazole 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 et 250 gélules

Lansoprazole 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 et 250 gélules

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

[A compléter au niveau national]

6.6. Instructions pour l'utilisation et la manipulation

Pas d'exigences particulières.

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

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

[A compléter au niveau national]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE