

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LANZOR 30 mg, gélules gastro-résistantes.

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 30 mg de lansoprazole.

Excipient : chaque gélule contient 59,8 mg de saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules gastro-résistantes.

Chaque gélule contient des microgranules gastro-résistants blancs à blanc-brunâtres, la tête de la gélule est orange et le corps de la gélule est blanc.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

- 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

Pour un effet optimal, LANZOR 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. LANZOR doit être pris au moins 30 minutes avant les repas (voir rubrique 5.2). Les gélules doivent être avalées entières avec un liquide.

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

### **Traitement de l'ulcère duodéal :**

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 LANZOR 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 LANZOR 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 duodéal 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 duodéal 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 duodéal) 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.

### **Insuffisance rénale ou hépatique :**

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

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

### **Sujets âgés :**

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

### **Enfants :**

En l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation de LANZOR n'est pas recommandée chez l'enfant (voir également rubrique 5.2).

Le traitement chez les nourrissons de moins de 1 an doit être évité, les données cliniques disponibles n'ayant pas démontré d'effet bénéfique du lansoprazole dans le traitement du reflux gastro-œsophagien.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients.
- Le lansoprazole ne doit pas être administré avec de l'atazanavir (voir rubrique 4.5).

## **4.4. Mises en garde et précautions particulières d'emploi**

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.

### **Hypomagnésémie :**

Des cas d'hypomagnésémies sévères ont été 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. Chez la plupart des patients, l'hypomagnésémie 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 IPP puis régulièrement pendant le traitement.

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

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*.

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.

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.

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.

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

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 patients 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 de fracture global 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.

En raison de la présence de saccharose, ce médicament est déconseillé chez 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).

#### 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.

- **Atazanavir :**

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 Cmax (concentration maximale). Le lansoprazole ne doit pas être associé à l'atazanavir (voir rubrique 4.3).

- **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.

### **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 prudence est recommandée 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 et à la fin du traitement par lansoprazole.

### **Médicament transportés par la glycoprotéine P**

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

### **Effets d'autres médicaments sur le lansoprazole**

#### **Médicaments inhibant le CYP2C19**

- Fluvoxamine :

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

#### **Médicaments induisant le CYP2C19 et le CYP3A4**

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

#### **Autres**

- Sucralfate/Anti-acides :

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

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

## **4.6. Grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

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

Par conséquent, par mesure de sécurité, l'utilisation du lansoprazole n'est pas recommandée pendant la grossesse.

### **Allaitement**

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

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

#### 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

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).

	<b>Fréquente</b>	<b>Peu fréquente</b>	<b>Rare</b>	<b>Très rare</b>	<b>Indéterminée</b>
<b>Troubles du système lymphatique et sanguin</b>		Thrombopénie, éosinophilie, leucopénie	Anémie	Agranulocytose, pancytopenie	
<b>Troubles psychiatriques</b>		Dépression	Insomnie, hallucination, confusion		
<b>Troubles du système nerveux</b>	Céphalée, étourdissement		Instabilité psychomotrice, vertige, paresthésie, somnolence, tremblements		
<b>Troubles visuels</b>			Troubles visuels		
<b>Troubles gastrointestinaux</b>	Nausée, diarrhée, douleurs abdominales, constipation, vomissement, flatulence, sécheresse de la bouche ou de la gorge		Glossite, candidose œsophagienne, pancréatite, altérations du goût	Colite, stomatite	
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	Augmentation du taux des enzymes hépatiques		Hépatite, ictère		
<b>Troubles cutanés et les tissus sous-cutanés</b>	Urticaire, prurit, rash		Pétéchies, purpura, chute de cheveux, érythème polymorphe, photosensibilité	Syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)	

	Fréquente	Peu fréquente	Rare	Très rare	Indéterminée
<b>Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif</b>		Arthralgie, myalgie, fracture de la hanche, du poignet, ou des vertèbres (voir rubrique 4.4)			
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>			Néphrite interstitielle		
<b>Troubles de l'appareil reproducteur et des tissus mammaires</b>			Gynécomastie		
<b>Troubles généraux</b>	Fatigue	Œdème	Fièvre, hyperhydrose, Œdème de Quincke, anorexie, impuissance	Choc anaphylactique	
<b>Explorations</b>				Augmentation des taux de cholestérol et de triglycérides, hyponatrémie	
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					Hypomagnésémie (voir rubrique 4.4)

Déclaration des effets indésirables suspectés :

Signaler les effets indésirables permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament après sa mise sur le marché. En tant que professionnels de santé vous devez signaler tout effet indésirable suspecté à votre centre régional de pharmacovigilance à l'aide du formulaire (Cerfa n°10011\*02) disponible sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

Vous pouvez aussi nous signaler un effet indésirable en nous contactant par téléphone au 0 800 394 000 (numéro vert Sanofi France).

#### 4.9. Surdosage

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

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

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

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de la pompe 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 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 la plupart des patients présentant un ulcère duodéal guérissent en 2 semaines, les patients présentant un ulcère gastrique ou une œsophagite par reflux gastro-œsophagien en 4 semaines. En réduisant l'acidité gastrique, le lansoprazole crée un environnement dans lequel les antibiotiques appropriés peuvent être efficaces contre *H. pylori*.

### 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 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.

#### **Métabolisme 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 <sup>14</sup>C indique qu'environ un tiers de la quantité administrée a été excrétée dans l'urine et deux tiers dans les fécès.



### **Pharmacocinétique chez les patients 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.

### **Pharmacocinétique chez l'enfant**

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<sup>2</sup> 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.

### **Pharmacocinétique chez les patients présentant une 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 présente 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 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 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 une hyperplasie cellulaire gastrique entérochromaffines (ECL) liée à la dose, des tumeurs hépatiques et des adénomes du *rete testis*. La pertinence clinique de cette découverte n'est pas connue.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carbonate de magnésium lourd, microgranules neutres (saccharose, amidon de maïs), saccharose, amidon de maïs, hydroxypropylcellulose à faible degré de substitution, hydroxypropylcellulose, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle (1 : 1) (dispersion à 30 pour cent) (Eudragit L30 D-55), talc, macrogol 6 000, dioxyde de titane, polysorbate 80, silice colloïdale anhydre.

#### Enveloppe de la gélule :

- Tête (orange) : gélatine, dioxyde de titane, érythrosine, oxyde de fer jaune.
- Corps (bleu) : gélatine, dioxyde de titane.

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

2 ans.

## **6.4. Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité

Conserver les plaquettes thermoformées dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

## **6.5. Nature et contenance de l'emballage extérieur**

7, 14, 28 et 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/Aluminium).

14 et 15 gélules en flacon (PE).

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 MARCHÉ**

### **SANOFI-AVENTIS FRANCE**

1-13 bd Romain Rolland

75014 PARIS

www.sanofi.fr

## **8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

- 558 545-9 : 60 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / PVDC / Aluminium). Agréé Collect.
- 344 755-2 : 7 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / PVDC / Aluminium).
- 343 035-6 : 14 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / PVDC / Aluminium).
- 344 756-9 : 28 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC / PVDC / Aluminium).
- 343 033-3 : 14 gélules en flacon (PE) - Réservé aux Dom-Tom.

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

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Juillet 2013/V1

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTION POUR LA PRESCRIPTION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste II.

Remb. Séc. Soc. 65% - Collect.

