

## **ANEKS I**

**WYKAZ NAZW, POSTAĆ FARMACEUTYCZNA, MOC PRODUKTÓW LECZNICZYCH,  
DROGA PODANIA, WNIOSKODAWCA, PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY  
POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU W PAŃSTWACH CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Belgia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg gélules gastro-resistantes	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansoprazole BEXAL 30 mg gélules gastro-resistantes	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Niemcy	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Finlandia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansopon 30 mg	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Luksemburg	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne

## **ANEKS II**

### **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

## WNIOSKI NAUKOWE

### OGÓLNE PODSUMOWANIE NAUKOWEJ OCENY LANSOPONU 15 MG, 30 MG, W POSTACI KAPSULEK DOJELITOWYCH, TWARDYCH (zob. Aneks I)

Lansopon 15 mg, 30 mg w postaci kapsulek dojelitowych twardych, został przedstawiony do oceny zgodnie z art. 29 dyrektywy 2001/83/WE ze zmianami, po przedstawieniu wątpliwości przez Niemcy podczas procedury wzajemnego uznawania z Finlandią występującą jako referencyjne Państwo Członkowskie. Wątpliwości te dotyczyły rozbieżności w porównaniu z produktami referencyjnymi w odniesieniu do dawkowania leków.

#### Eradykacja *H. pylori* oraz wyleczenie wrzodów żołądka

Wykazano, że eradykacja *H. pylori* stanowi ostateczne wyleczenie wrzodów dwunastnicy oraz większości wrzodów żołądkowych. Udowodniono także, że eradykacja tych bakterii zapobiega nawrotowi wrzodów bez konieczności stosowania podtrzymującego leczenia przeciwwydzielniczego.

W przypadku połączenia lansoprazolu 30 mg z amoksycyliną 1g, klarytromycyną 250 lub 500 mg albo metronidazolem 400 mg przyjmowanych dwa razy dziennie, eradykacja wyniosła 71 – 94 %, natomiast wyleczenie wrzodów wynosiło >80% w przeprowadzonych badaniach. Dane wstępne sugerują, że leczenie eradykacyjne oparte na lansoprazolu jest skuteczne w przypadku dzieci i osób starszych. Potrójne leczenie z zastosowaniem inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny oraz amoksycykliny lub metronidazolu stanowi zaakceptowane leczenie infekcji *Helicobacter pylori*. Połączenie lansoprazolu z jednym lub dwoma antybiotykami dawało podobną eradykację *H. pylori*. Leczenie potrójne, czternastodniowe, z wykorzystaniem inhibitora pompy protonowej daje lepsze wyniki niż leczenie 7-dniowe.

Dowodów na poparcie podobnej skuteczności eradykacji *H. pylori* dostarczyły meta-analizy badań stanowiących porównanie dwa razy dziennie, jednodziennie potrójne leczenie z wykorzystaniem inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny (C) i amoksycykliny (A) (PCA) v. leczenie z wykorzystaniem inhibitora pompy protonowej, klarytromycyny i nitromidazolu (N) (PCN) w celu eradykacji *H. pylori*.

Połączenie lansoprazolu z antybiotykami w leczeniu podwójnym lub potrójnym dało eradykację *H. pylori* rzędu 80 -90 %. Leczenie potrójne pozwala na eradykację *H. pylori* u ponad 85 % pacjentów z wrzodami żołądka.

Stosunek ryzyka do korzyści

Dostępne dane stanowią poparcie dla podstawowego leczenia z podaniem lansoprazolu-amoksycykliny-klarytromycyny. W przypadku odporności na klarytromycynę lub niepowodzenie leczenia, można zastosować połączenie lansoprazolu-amoksycykliny-metronidazolu, natomiast w przypadku alergii na beta-laktam, zalecane jest połączenie lansoprazolu-klarytromycyny-metronidazolu. Jednakże, aby uniknąć niepowodzenia leczenia, należy wziąć pod uwagę lokalne wzorce odporności antybakteryjnej oraz lokalne wytyczne.

Uważa się, że stosunek ryzyka do korzyści dla Lansoponu 15 mg, 30 mg jest korzystny, pod warunkiem, że w charakterystyce produktu leczniczego zawarte zostaną odpowiednie informacje dotyczące leczenia eradykacyjnego *H. pylori*.

### PODSTAWY DO POPRAWEK W CHARAKTERYSTYKACH PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że

- celem odniesienia było uzgodnienie charakterystyki produktu leczniczego w odniesieniu do dawkowania leku w leczeniu eradykacyjnym *H. pylori*;
- charakterystyka produktu leczniczego proponowana przez wnioskodawcę została poddana ocenie w oparciu o przedstawioną dokumentację oraz ocenę naukową wydaną przez Komitet;

CHMP zalecił przyznanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z poprawkami do charakterystyki produktu leczniczego zgodnie z postanowieniami Aneksu III dla Lansoponu i nazw pokrewnych (zob. Aneks I).

### **ANEKS III**

#### **POPRAWIONA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REFERENCYJNEGO KRAJU CZŁONKOWSKIEGO**

**Uwaga:** Niniejsza Charakterystyka Produktu Leczniczego jest tą, która została załączona w formie Aneksu do decyzji Komisji na podstawie artykułu 29 zgodnie z procedurą skierowania dla produktu leczniczego zawierającego lansoprazol. Tekst obowiązywał w tym czasie.

Zgodnie z decyzją Komisji właściwe organy Państw Członkowskich dokonają aktualizacji informacji zgodnie z potrzebami. Charakterystyka Produktu Leczniczego niekoniecznie musi przedstawiać obecnie obowiązujący tekst.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lanzoprazol i nazwy preparatów (patrz aneks I), 15 mg, kapsułki dojelitowe twarde  
Lanzoprazol i nazwy preparatów (patrz aneks I), 30 mg, kapsułki dojelitowe twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 15 lub 30 mg lanzoprazolu.

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe twarde

15 mg:

Nieprzezroczyste, żółte kapsułki żelatynowe twarde, zawierające powlekane granulki dojelitowe.

30 mg:

Nieprzezroczyste, białe kapsułki żelatynowe twarde, zawierające powlekane granulki dojelitowe.

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka potwierdzonej za pomocą endoskopii lub badania radiologicznego.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwała profilaktyka refluksowego zapalenia przełyku.
- Eradykacja *Helicobacter pylori* w leczeniu skojarzonym z odpowiednią terapią antybiotykową i zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej związanej z zakażeniem *H. pylori*.
- Zespół Zollingera-Ellisona.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy:

Zalecana dawka to 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. U pacjentów, u których nie dojdzie w tym czasie do pełnego wyleczenia, zaleca się kontynuowanie terapii lekiem w tej samej dawce przez następne 2 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka:

Zalecana dawka to 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. W ciągu 4 tygodni następuje zazwyczaj wygojenie wrzodu żołądka, jednakże u pacjentów, u których nie dojdzie w tym czasie do pełnego wyleczenia, należy kontynuować terapię lekiem w tej samej dawce przez następne 4 tygodnie.

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku:

Zalecana dawka lanzoprazolu to 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie dojdzie w tym czasie do pełnego wyleczenia, terapia lekiem w tej samej dawce może być kontynuowana przez następne 4 tygodnie.

#### Profilaktyka refluksowego zapalenia przełyku:

15 mg raz na dobę. W razie potrzeby dawka może być zwiększona do 30 mg na dobę.

#### Eradykacja *Helicobacter pylori*:

Zalecana dawka to 30 mg lanzoprazolu 2 razy na dobę przez tydzień w skojarzeniu z antybiotykami w następujących zestawieniach:

- a) amoksycyлина 1 g dwa razy na dobę + klarytromycyna 500 mg dwa razy na dobę,
- b) klarytromycyna 250 mg dwa razy na dobę + metronidazol 400-500 mg dwa razy na dobę,
- c) amoksycyлина 1 g dwa razy na dobę + metronidazol 400-500 mg dwa razy na dobę.

Należy wziąć pod uwagę lokalne zalecenia terapeutyczne, np. wytyczne krajowe, uwzględniające oporność bakterii i zalecające odpowiednie stosowanie leków przeciwbakteryjnych.

#### Zespół Zollingera-Ellisona:

Zalecana dawka początkowa to 60 mg raz na dobę. Terapię lekiem w indywidualnie dobranej dawce należy kontynuować tak długo, jak jest to konieczne. Znane są przypadki stosowania dawek powyżej 180 mg na dobę. Jeśli wymagana dawka dobowa przekracza 120 mg, należy podawać ją w dwóch dawkach podzielonych.

#### Zaburzenia czynności wątroby lub nerek:

Nie ma potrzeby zmiany dawki leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nie należy jednak przekraczać zwykle stosowanej dawki 30 mg na dobę. Należy zachować ostrożność w przypadku leczenia lanzoprazolem pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z lekkim upośledzeniem czynności wątroby nie powinni otrzymywać leku w dawce większej niż 30 mg na dobę, u osób z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dawka nie powinna przekraczać 15 mg na dobę. Z powodu braku danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować lanzoprazolu u tych pacjentów (patrz punkt 4.4 „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”).

#### Dzieci:

Nie zaleca się stosowania lanzoprazolu u dzieci, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku nie zostały potwierdzone w tej grupie wiekowej.

#### Pacjenci w podeszłym wieku:

W związku z przedłużoną eliminacją leku z organizmu leczenie lanzoprazolem pacjentów w tej grupie wiekowej prowadzi się indywidualnie dobraną dawką z zakresu 15-30 mg. Nie należy przekraczać dawki 30 mg na dobę.

Kapsułki należy przyjmować w całości, popijając płynem. Kapsułkę można też opróżnić, jednak jej zawartości nie należy przed zażyciem rozgryzać lub rozgniatać. Przyjmowanie leku równocześnie z pokarmem powoduje spowolnienie i zmniejszenie wchłaniania lanzoprazolu. Najlepsze działanie leku uzyskuje się gdy jest on przyjmowany na czczo.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na lanzoprazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Rozpoznanie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz refluksowego zapalenia przełyku powinno być postawione na podstawie wyniku badania endoskopowego lub innych odpowiednich badań. Ponieważ refluksowe zapalenie przełyku nie musi powodować owrzodzenia lub innego widocznego uszkodzenia, wykonanie samej gastroskopii może okazać się w niektórych przypadkach niewystarczające.



Przed rozpoczęciem leczenia lanzoprazolem choroby wrzodowej żołądka należy wykluczyć obecność złośliwego nowotworu żołądka, ponieważ lek ten może maskować objawy choroby, co opóźni właściwe rozpoznanie.

Należy zachować ostrożność przy stosowaniu lanzoprazolu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2 „Dawkowanie i sposób podawania”).

Lanzoprazol wykazuje podobny do omeprazolu mechanizm działania, oba te leki powodują wzrost pH w żołądku. Przez analogię do omeprazolu można przyjąć, że spowodowane przez lanzoprazol zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego prowadzi do wzrostu liczby bakterii obecnych w przewodzie pokarmowym w normalnych warunkach. Leczenie lanzoprazolem może powodować niewielki wzrost ryzyka infekcji żołądkowo-jelitowych spowodowanych przez takie bakterie, jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy należy brać pod uwagę możliwość zakażenia *H. pylori* jako czynnika przyczynowego choroby.

Z powodu ograniczonej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego lanzoprazolem dłużej niż 1 rok zaleca się u takich pacjentów regularną kontrolę terapii z oceną możliwych korzyści i ryzyka dla pacjenta (Patrz punkt 5.3 „Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie”).

W przypadku wystąpienia zaburzeń wzroku podczas długotrwałej terapii (ponad 1 rok), należy zasięgnąć porady okulisty.

Lek ten nie powinien być przyjmowany przez pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi schorzeniami, takimi jak nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy i galaktozy oraz niedobór sacharazy i izomaltazy.

#### **4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji**

##### *Leki metabolizowane przez cytochrom P450*

Lanzoprazol jest metabolizowany przez układ enzymatyczny metabolizujący leki związane z cytochromem P450 (CYP2C19 i CYP3A4). Możliwe są interakcje między lekami metabolizowanymi przez ten sam układ enzymatyczny.

##### Działanie innych leków na lanzoprazol

##### *Leki hamujące CYP2C19*

Leki hamujące CYP2C19 mogą spowodować wzrost stężenia lanzoprazolu w osoczu. Fluwoksamina, która hamuje CYP2C19, powoduje wzrost stężenia lanzoprazolu w osoczu do wartości 4-krotnie przekraczającej normę.

##### *Leki hamujące CYP3A4*

Leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol, itrakonazol, inhibitory proteazy, makrolidy itp., mogą spowodować znaczący wzrost stężenia lanzoprazolu w osoczu.

##### Działanie lanzoprazolu na inne leki

##### *Ketokonazol i itrakonazol*

Wchłanianie ketokonazolu i itrakonazolu z przewodu pokarmowego następuje szybciej w obecności kwasu żołądkowego. Stosowanie lanzoprazolu może prowadzić do obniżenia stężenia ketokonazolu i itrakonazolu w osoczu poniżej poziomu terapeutycznego, dlatego należy unikać skojarzenia tych leków. Efekt ten może pojawić się też przy skojarzeniu lanzoprazolu z innymi lekami, których wchłanianie uzależnione jest od wartości pH.

### *Digoksyna*

Równoczesne podawanie lanzoprazolu i digoksyny może prowadzić do wzrostu stężenia digoksyny w osoczu. Dlatego u pacjentów leczonych digoksyną należy monitorować jej stężenie w osoczu i w razie potrzeby dostosować jej dawkę.

### *Leki metabolizowane przez CYP3A4*

Lanzoprazol może spowodować wzrost stężenia w osoczu leków metabolizowanych przez CYP3A4. Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu lanzoprazolu i leków metabolizowanych przez ten enzym.

### *Takrolimus*

Równoczesne podawanie lanzoprazolu powoduje wzrost stężenia takrolimusa (substrat dla CYP3A i P-gp). Lanzoprazol zwiększa średnią ekspozycję na takrolimus o wartości do 81%. Monitorowanie stężenia takrolimusa w osoczu jest zalecane na początku i po zakończeniu równoczesnej terapii lanzoprazolem.

### *Karbamazepina*

Należy zachować ostrożność w przypadku równoczesnego leczenia karbamazepiną (substrat dla CYP3A) i lanzoprazolem. Skojarzenie to może prowadzić zarówno do zwiększenia stężenia karbamazepiny, jak i do zmniejszenia stężenia lanzoprazolu w osoczu.

### *Fenytoina*

Badania dowiodły, że podczas jednoczesnego leczenia fenytoiną (substrat dla CYP2C19 i CYP2C9) i lanzoprazolem może być konieczne zmniejszenie dawki fenytoiny. Ostrożność w stosowaniu oraz kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu zalecane są na początku i po zakończeniu leczenia lanzoprazolem.

### *Warfaryna*

U pacjentów leczonych warfaryną należy zachować ostrożność i wzmożoną kontrolę na początku i po zakończeniu jednoczesnego leczenia lanzoprazolem.

### *Teofilina*

Lanzoprazol powoduje zmniejszenie stężenia teofiliny w osoczu o 14%. U niektórych pacjentów spadek stężenia teofiliny może mieć znaczenie kliniczne. Podczas równoczesnego podawania tych dwóch leków należy zachować ostrożność.

Interakcje o znaczeniu klinicznym pomiędzy lanzoprazolem a niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi lub diazepamem nie zostały zaobserwowane. Nie przeprowadzono zatwierdzonych badań nad interakcjami między lanzoprazolem i NLPZ.

Leki zobojętniające kwas żołądkowy i sukralfat mogą zmniejszać biodostępność lanzoprazolu. Dlatego zaleca się przyjmowanie lanzoprazolu przynajmniej godzinę przed zażyciem lub po zażyciu tych leków.

W badaniach *in vitro* zaobserwowano hamujący wpływ lanzoprazolu na białko transportujące P-glikoproteinę (P-gp). Nie jest wykluczone, że lanzoprazol przez wpływ na białko transportujące powoduje wzrost stężenia substratów P-gp, takich jak digoksyna.

Należy zachować ostrożność przy równoczesnym podawaniu lanzoprazolu z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym oraz gdy wpływ lanzoprazolu na inne leki nie został dokładnie zbadany.

Leczenie zakażenia *Helicobacter pylori* polega na jednoczesnym stosowaniu lanzoprazolu, klarytromycyny i drugiego antybiotyku. Działanie takiego skojarzonego leczenia nie zostało jeszcze dokładnie zbadane. Teoretycznie możliwe jest wystąpienie interakcji pomiędzy wymienionymi lekami a innymi produktami leczniczymi. Ze względów bezpieczeństwa zaleca się oznaczanie poziomu innych leków w osoczu podczas siedmiodniowej terapii eradycyjnej. Dotyczy to szczególnie leków metabolizowanych przez układ cytochromu P450.

Dotychczas zaobserwowano następujące interakcje między lanzoprazolem i jednym, dwoma antybiotykami stosowanymi w eradykacji *H. pylori*:

<b>Równocześnie podawane leki</b>	<b>Dawkowanie i długość trwania równoczesnego leczenia</b>	<b><u>Efekt*</u></b>
<b>lanzoprazol + klarytromycyna</b>	30 mg + 500 mg 3 razy/dobę przez 5 dni	Wzrost stężenia metabolitu klarytromycyny w osoczu o 16%; wzrost biodostępności lanzoprazolu o 19-32%
<b>lanzoprazol + amoksycylina</b>	30 mg + 1000 mg 3 razy/dobę przez 5 dni	Spowolnione wchłanianie amoksycyliny
<b>lanzoprazol + metronidazol</b>	Dotychczas nie zbadane	
<b>lanzoprazol + klarytromycyna + amoksycylina</b>	30 mg + 500 mg + 1000 mg 2 razy/dobę przez 5 dni	Wzrost biodostępności i okresu półtrwania lanzoprazolu o 30%; wzrost stężenia w osoczu metabolitu klarytromycyny o 30%

\*Wpływ klarytromycyny na farmakokinetykę lanzoprazolu zależy prawdopodobnie od genotypu CYP2C19 pacjenta. W przypadku słabego metabolizmu efekt będzie silniej wyrażony niż w przypadku intensywnego metabolizmu.

Przyjmowanie lanzoprazolu razem z pokarmem powoduje zmniejszenie jego biodostępności. Zaleca się przyjmowanie lanzoprazolu przed posiłkiem.

#### **4.6 Ciąża i laktacja**

Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące przyjmowania leku w ciąży. W badaniach na zwierzętach nie zaobserwowano bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, poród i rozwój dziecka po urodzeniu.

Z powodu braku danych nie zaleca się stosowania lanzoprazolu w czasie ciąży.

Nie wiadomo, czy lanzoprazol jest wydzielany do mleka matki. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano wydzielanie leku do mleka. Decyzja o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią oraz o kontynuacji lub przerwaniu leczenia lanzoprazolem powinna zostać podjęta po rozważeniu korzyści dla dziecka wynikających z karmienia piersią oraz korzyści dla matki w wyniku kontynuowania terapii.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu**

Możliwe jest wystąpienie działań niepożądanych leku, takich jak zawroty głowy i zmęczenie (patrz rozdział 4.8 „Działania niepożądane”). Zdolność reakcji może być w tych warunkach obniżona, co może mieć negatywny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu (Patrz punkt 4.8 „Działania niepożądane”).

#### 4.8 Działania niepożądane

	Częste (>1%)	Niezbyt często (0,1-1%)	Rzadko (0,01-0,1%)	Bardzo rzadko (<0,001%)
<b>Przewód pokarmowy</b>	nudności, biegunka, ból brzucha, zaparcie, wymioty, wzdęcie z oddawaniem wiatrów, niestrawność		uczucie suchości w ustach lub w gardle, zapalenie języka, kandydoza przełyku, zapalenie trzustki	zapalenie okrężnicy, zapalenie jamy ustnej, czarne zabarwienie języka
<b>Skóra i włosy</b>	wyprysk, pokrzywka i świąd		wybroczyny, plamica, wypadanie włosów, rumień wielopostaciowy, zespół Stevens-Johnsona, toksyczno-rozplywna martwica naskórka	
<b>Układ nerwowy</b>	ból głowy, zawroty głowy		niepokój, bezsenność, depresja, omamy, splątanie, zawroty głowy i parestezje, senność, drżenie	
<b>Wątroba i nerki</b>		wzrost aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby, żółtaczka, śródmiąższowe zapalenie nerek	
<b>Układ krwiotwórczy</b>			trombocytopenia, eozynofilia, pancytopenia i agranulocytoza, niedokrwistość, leukopenia	agranulocytoza
<b>Układ sercowo-naczyniowy</b>			obrzęki obwodowe, uczucie kołatania serca, ból w klatce piersiowej	
<b>Układ mięśniowo-szkieletowy i tkanka łączna</b>			bóle mięśni i stawów	
<b>Narządy zmysłów</b>			zaburzenia smaku i wzrokowe	
<b>Układ wewnętrzwydzielniczy</b>				ginekomastia, mlekotok
<b>Objawy ogólne</b>	zmęczenie		gorączka, wzmożona potliwość, skurcz oskrzeli, impotencja, obrzęk naczynioruchowy	wstrząs anafilaktyczny, złe samopoczucie
<b>Badania dodatkowe</b>				wzrost stężenia cholesterolu i triglicerydów

## 4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania lanzoprazolu u ludzi, toksyczność leku w przypadku przedawkowania jest prawdopodobnie niewielka. W związku z tym nie zostały sformułowane zasady postępowania w takim przypadku. Nie zaobserwowano istotnych działań niepożądanych podczas stosowania lanzoprazolu w ramach badań klinicznych w dawkach do 180 mg na dobę. Działania niepożądane lanzoprazolu opisane w rozdziale 4.8 mogą prawdopodobnie wystąpić jako objawy przedawkowania leku. Lanzoprazol nie jest w istotnym stopniu eliminowany za pomocą hemodializy. W razie potrzeby zaleca się płukanie żołądka, zastosowanie węgla aktywowanego i leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC03

Lanzoprazol jest inhibitorem żołądkowej pompy protonowej. Poprzez hamowanie aktywności  $H^+/K^+$  ATP-azy komórek okładzinowych żołądka powoduje zahamowanie ostatniego etapu wytwarzania kwasu żołądkowego. Działanie to jest odwracalne i zależne od dawki i dotyczy zarówno podstawowego, jak i stymulowanego wydzielania kwasu żołądkowego. Lanzoprazol gromadzi się w komórkach okładzinowych żołądka i staje się aktywny w ich kwaśnym środowisku, następnie łącząc się z grupą sulfohydrylową  $H^+/K^+$  ATP-azy hamuje aktywność tego enzymu.

*Wpływ na wydzielanie kwasu żołądkowego:*

Lanzoprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka. Jednorazowe doustne podanie 30 mg lanzoprazolu hamuje pobudzone przez pentagastrynę wydzielanie kwasu żołądkowego o około 80%. Po siedmiu dniach regularnego stosowania produkcja kwasu żołądkowego zmniejsza się o około 90%. Podobny wpływ lanzoprazol na podstawowe wydzielanie kwasu żołądkowego. Zostaje ono zmniejszone o około 70% po podaniu jednorazowo doustnie 30 mg lanzoprazolu, co powoduje złagodzenie objawów klinicznych już po pierwszej dawce. Po ośmiu dniach regularnej terapii podstawowe wydzielanie kwasu zmniejsza się o około 85%. Leczenie lanzoprazolem w dawce 30 mg na dobę powoduje w krótkim czasie złagodzenie objawów choroby. Do wyleczenia dochodzi u większości pacjentów z chorobą wrzodową dwunastnicy w ciągu 2 tygodni, a u pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i refluksem zapaleniem przełyku w ciągu 4 tygodni.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

*Wchłanianie i dystrybucja:*

Lanzoprazol jest szybko inaktywowany przez kwas żołądkowy, w związku z czym stosuje się go w postaci powlekanych granulek dojelitowych w kapsułce żelatynowej. Lanzoprazol jest szybko wchłaniany z dwunastnicy i w ciągu 1,5-2 godzin osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Biodostępność leku po podaniu 30 mg w jednorazowej dawce oraz w czasie regularnego stosowania wynosi 80-90%. Przyjmowanie lanzoprazolu równocześnie z pokarmem zmniejsza jego wchłanianie i biodostępność (AUC) o około 25%. Leki zobojętniające kwas żołądkowy i sukralfat mogą zmniejszać biodostępność lanzoprazolu. Lanzoprazol wiąże się z białkami osocza w 95%, jednak nie ma to żadnego wpływu na wiązanie z białkami osocza innych leków.

*Metabolizm i eliminacja:*

Metabolizm lanzoprazolu jest katalizowany głównie przez enzym CYP2C19, częściowo również CYP3A4. CYP2C19 wykazuje genetyczny polimorfizm. Część populacji (2-6%) o słabym metabolizmie (poor metabolisers, PMs) to homozygoty ze zmutowanym allelem CYP2C19 wykazujące niedobór aktywnego enzymu CYP2C19. Stężenie lanzoprazolu jest u tych osób kilkakrotnie wyższe niż u osób o intensywnym metabolizmie (extensive metabolisers, EMs).

Okres półtrwania lanzoprazolu w osoczu wynosi 1,0-2,0 godzin i nie zmienia się w trakcie terapii. Hamujący wpływ pojedynczej dawki lanzoprazolu na wydzielanie kwasu żołądkowego utrzymuje się ponad 24 godziny. Po aktywacji lanzoprazolu w komórkach okładzinowych jego stężenie w osoczu nie ma związku ze stopniem zmniejszenia wydzielania kwasu żołądkowego. Lanzoprazol jest metabolizowany głównie w wątrobie. W osoczu znajdują się jego trzy metabolity: sulfon, 5-hydroksylanzoprazol i siarczek. Metabolity te nie mają znaczącego wpływu na wydzielanie kwasu. Około 15-50% metabolitów jest wydalanych z moczem, pozostała część z kałem. Trzy metabolity zostały oznaczone w moczu: 5-hydroksysulfon, 5-hydroksysiarczek i 5-hydroksylanzoprazol. U pacjentów z marskością wątroby biodostępność lanzoprazolu znacznie wzrasta, a okres półtrwania wydłuża się, ale nie zaobserwowano objawów akumulacji leku. Biodostępność lanzoprazolu nie zmienia się istotnie u pacjentów z niewydolnością nerek. Eliminacja leku u osób w podeszłym wieku jest nieznacznie wydłużona.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwóch przeprowadzonych na szczurach badaniach, dotyczących potencjalnego działania rakotwórczego, zaobserwowano w trakcie stosowania lanzoprazolu, w stopniu zależnym od dawki, hiperplazję komórek ECL żołądka i rozwój rakowiaka wywodzącego się z tych komórek, związane z wywołaną przez zmniejszone wydzielanie kwasu hipergastrynią, oraz atrofię siatkówki. Do atrofii siatkówki nie dochodziło przed upływem 18 miesięcy terapii. Działania tego nie zaobserwowano u małp, psów ani myszy. U myszy dochodziło, w stopniu zależnym od dawki, do hiperplazji komórek ECL żołądka, a następnie do rozwoju nowotworów wątroby i gruczolaków sieci jądra. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Badania nad potencjalnym działaniem rakotwórczym wykazały zależność między leczeniem lanzoprazolem a rozwojem hiperplazji komórek Leydiga oraz łagodnych nowotworów wywodzących się z komórek Leydiga u szczurów.

W badaniach na szczurach zaobserwowano występowanie metaplazji jelitowej. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Ziarenka cukru (sacharoza i skrobia kukurydziana)  
Laurylosiarczan sodu  
Meglumina  
Mannitol  
Hypromeloza  
Makrogol 6000  
Talk  
Polisorbat 80  
Dwutlenek tytanu (E 171)  
Kopolimer kwas metakrylowy / akrylan etylu, 1:1, rozproszenie 30%

*Otoczka kapsułki:*

Żelatyna

Dwutlenek tytanu (E 171)

Dodatkowo w przypadku lansoprazolu 15 mg:

Żółcień chinolinowa (E104)

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres trwałości**

3 lata

## **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Aluminium/blister aluminiowy (Alu/OPA/PVC/PE)

*Lansoprazol 15 mg:*

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

*Lansoprazol 30 mg:*

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

## **6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

## **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO  
OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**