

I. MELLÉKLET

**FELSOROLÁS: MEGNEVEZÉS, GYÓGYSZERFORMA, GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY-
DÓZISOK, ALKALMAZÁSI MÓD, KÉRELMEZŐ, FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY JOGOSULTJAI A TAGÁLLAMOKBAN**

<u>Tagállam</u>	<u>Forgalomba hozatali engedély jogosultja</u>	<u>Kérelmező</u>	<u>Törzskönyvezett megnevezés</u>	<u>Dózis</u>	<u>Gyógyszerforma</u>	<u>Alkalmazási mód</u>
Ausztria	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – Hartkapseln (kemény kapszula)	15 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
			Lansohexal 30 mg – Hartkapseln (kemény kapszula)	30 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Dánia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Németország	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln (kemény kapszula)	15 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln (kemény kapszula)	30 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Finnország	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
Svédország	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás
			Lansocid	30 mg	Gyomornedv-ellenálló kemény kapszula	Oralis alkalmazás

II. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A TERMÉKJELLEMZŐK ÖSSZEFOGLALÁSA MÓDOSÍTÁSÁNAK AZ EMEA ÁLTALI INDOKLÁSA

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, GYOMORBAN NEM OLDÓDÓ KEMÉNY KAPSZULA TUDOMÁNYOS ÉRTÉKELÉSÉNEK ÁTFOGÓ ÖSSZEGZÉSE (lásd az I. mellékletet)

A Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, gyomorban nem oldódó kemény kapszulával kapcsolatban a módosított 2001/83/EK tanácsi irányelv 29. cikkének megfelelően döntőbíróági eljárás iránti betejestést nyújtottak be, miután Németország aggályait fejezte ki egy kölcsönös elismerési eljárás során, amelyben az előadó tagállam Finnország volt. Németországban a referenciakészítmény alkalmazási előírása nem tartalmaz javallatokat az NSAID-ek egyidejű használatára, valamint az ilyen anyagok által okozott gyomor- és nyombélfekélyek kezelésére és megelőzésére vonatkozóan.

- A gyulladásgátló fájdalomcsillapítók használatához kapcsolódó jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyek kezelése folyamatos gyulladásgátló fájdalomcsillapító kezelést igénylő betegek esetében.

A gyomorsav központi szerepet játszik a gyomor- és nyombélfekélyek körfejlődésében, és igazolták, hogy a savtermelődésgátlás hatékonyan gyógyítja az NSAID-ek által okozott fekélyeket. Azon betegek esetében, akik az NSAID gyógyszert tovább szedik, a gyógyulás elhúzódik.

Agrawal és mtsai kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatot végeztek 353, gyomorfekélyben szenvedő beteg részvételével, akiket továbbra is NSAID-ek stabil adagjaival kezeltek. A betegeket véletlenszerű kiválasztással vagy napi kétszeri 150 mg ranitidinnel, vagy napi egyszeri 15 mg, illetve 30 mg lansoprazollal végzett 8 hetes kezelésre osztották be. A gyógyulást a 4. és a 8. héten endoszkópos vizsgálattal értékelték. A 8 hetes kezelés után a ranitidinnel kezelt 115 betegből 61 (53%), a 15 mg lansoprazollal kezelt 118-ból 81 (69%), a 30 mg lansoprazollal kezelt 117-ből pedig 85 (73%) esetében figyeltek meg gyógyulást (a ranitidin esetében $P < 0,05$ mindkét lansoprazol adaggal szemben). A 4. héten a fenti gyógyulási arány 30%, 47% és 57% volt. Nyombélfekély esetében ($n = 46$) a 3 kezelési csoportban a gyógyulási arány a 8. héten 81–93% között volt. A biztonságosság a csoportok között összevethető volt. **Matsukawa és mtsai** egy kontroll nélküli vizsgálat keretében a 15 mg-os és 30 mg-os lansoprazol hatékonyságát értékelték 47 betegnél, akiknél NSAID által okozott gyomor- és/vagy nyombélfekély alakult ki. A nyombélfekélyben szenvedő betegeket ($n = 3$) hat hétig kezelték, míg a gyomorfekélyben ($n = 42$) vagy kétféle fekélyben ($n = 5$) szenvedő betegeket 8 hétig. Az összesített gyógyulási arány a Sakitas-féle osztályozás szerint 95% volt. Az S2 gyógyulás (jó gyógyulás) 35% volt. **Campell és mtsai** NSAID-ekkel és savtermelődésgátló szerekkel kezelt betegeknél értékelték a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) fertőzés előzetes kezelése által a gyomorfekély gyógyulási arányára kifejtett hatást, két megegyező kettős vak, randomizált klinikai vizsgálat eredményeinek összevont elemzésével, amelyek a lansoprazolt hasonlították össze a ranitidinnel. Összesen 692 beteg vett részt a vizsgálatban. Az egyszerű gyógyulási arány (a *H. pylori* fertőzés állapotától függetlenül) a 8. héten 66%, 74% és 50% volt a 15 mg és 30 mg lansoprazollal, illetve a ranitidinnel kezelt csoportokban ($P < 0,001$). Az NSAID-ekkel kezelt, *H. pylori*-val fertőzött betegeknél a gyomorfekély gyógyulása savtermelődésgátló szer alkalmazása mellett jelentősen nőtt (70% a 61%-hoz képest, $P < 0,05$). Egy kivonat formájában közzétett vizsgálatban (**Goldstein és mtsai**) a gyógyulási arány a 8. héten 64% és 76% volt a 15 mg-os, illetve a 30 mg-os adag esetében. A 4. héten a gyógyulási arány 44%, illetve 51% volt a 15 mg-os, illetve a 30 mg-os adag esetében.

A protonpumpa-gátlókat – mint az omeprazol, a lansoprazol és a pantoprazol – főként a citokróm P450 izoformja, a CYP2C19 metabolizálja. Mindhárom szer igen alacsony potenciállal rendelkezik a CYP szintjén zajló gyógyszerkölcsönhatások tekintetében (**Unge és Andersson, 1997**). Az NSAID-ekkel kialakuló kölcsönhatást nem valószínűsítik.

- Gyulladásgátló szerek használatához kapcsolódó gyomor- és nyombélfekély megelőzése, valamint a folyamatos gyulladásgátló kezelést igénylő betegek tüneteinek enyhítése

Három publikációt nyújtottak be az NSAID-ekhez kapcsolódó fekélyek megelőzését igazoló klinikai adatokról. **Lai és mtsai** 123 beteget vizsgáltak, akiknél alacsony dózisu aszpirin használatához társuló fekélyes szövödmények alakultak ki, valamint *H. pylori* fertözésük volt. A fekélyek sikeres gyógyulása és a *H. pylori* eradikációja után a betegeket véletlenszerű kiválasztással a napi 100 mg aszpirin mellett 30 mg lansoprazollal vagy placebóval végzett 12 hónapos kezelésre osztották be. Az elsődleges végpont a fekélyes szövödmények újbóli kialakulása volt. Az utókövetés során a placebóval kezelt csoportban 61 betegből 9-nél (14,8%) alakultak ki ismét fekélyes szövödmények, szemben a lansoprazollal kezelt csoporttal, ahol 62 betegből 1-nél (1,6%) ($P = 0,008$). **Graham és mtsai** prospektív, kettős vak, randomizált klinikai vizsgálatot végeztek 537 beteg részvételével, akiknél nem állt fenn *H. pylori* fertözés, hosszú távon használtak NSAID-eket, továbbá endoszkópos vizsgálattal igazolt gyomorfekélyük volt. A betegeket véletlenszerű kiválasztás útján placebóval, mizoprosztollal vagy 15 mg, illetve 30 mg lansoprazollal végzett 12 hetes kezelésre osztották be. A fekély állapotát endoszkópos vizsgálattal határozták meg a 4., 8. és 12. héten. A 12. héten azon betegek százaléka, akiknél gyomorfekély nem volt kimutatható, 51%, 93%, 80% és 82% volt a placebóval, a mizoprosztollal, a 15 mg lansoprazollal, illetve a 30 mg lansoprazollal kezelt csoportban. A savlekötők használata a lansoprazollal kezelt csoportba tartozó betegeknél a mizoprosztollal és placebóval kezelt csoportokhoz képest szignifikánsan kevesebb volt. A lansoprazollal kezelt csoportban a betegek a mizoprosztollal kezelt csoporthoz képest szignifikánsan kevesebb hasi fájdalomról számoltak be. **Lai és mtsai** 43 beteget vizsgáltak, akiknél az NSAID-ekkel végzett kezelés során peptikus fekély és *H. pylori* fertözés alakult ki. A betegek eradikációs kezelést kaptak, amelyet 4 hetes, 30 mg lansoprazollal végzett kezelés követett. Ekkor azok a betegek, akiknél bekövetkezett a fekélyek gyógyulása és a *H. pylori* eradikációja, napi 750 mg naproxent kaptak, és őket 8 hétre 30 mg lansoprazollal végzett kezelésre, illetve kezelés nélküli időszakra osztották be véletlenszerűen. Az elsődleges végpont a 8 hét alatt a szimptomatikus vagy szövödményes fekélyek újbóli kialakulása volt. A 8. héten endoszkópos vizsgálatot is végeztek. A szimptomatikus és szövödményes gyomor- és nyombélfekélyek kumulált előfordulási gyakorisága a 8. héten a lansoprazollal kezelt csoportban 4,5%, a nem kezelt csoportban pedig 42,9% volt ($P = 0,0025$).

A haszon/kockázat arányra vonatkozó szempontok

A kérelmező által benyújtott szakirodalmi adatok szerint azoknál a betegeknél, akik továbbra is NSAID-kezelést kapnak, a lansoprazol a H_2 -receptor antagonistáknál hatékonyabb a gyomorfekély gyógyításában, és a gyógyulási arányok elfogadhatók, bár valamivel alacsonyabbak, mint az omeprazol esetében jelentett arányok. Kevés adat áll rendelkezésre a nyombélfekélyek gyógyulási arányairól, de az ismeretek szerint a nyombélfekélyek a savtermelődést gátló kezelés után általában jobban gyógyulnak a gyomorfekélyeknél. A lansoprazol tekintetében rendelkezésre álló korlátozott adatok ezt támasztják alá. Nem végeztek hivatalos vizsgálatokat a lansoprazol és az NSAID-ek kölcsönhatásaira vonatkozóan. Az elvégzett számos klinikai vizsgálat, valamint a kiterjedt klinikai tapasztalat nem igazolta, hogy a lansoprazol és az NSAID-ek együttes alkalmazásakor kölcsönhatások alakulnának ki. Ezenfelül az omeprazol és számos NSAID kölcsönhatásaira vonatkozó vizsgálatok semmilyen kölcsönhatást nem mutattak ki. Az NSAID-ekkel kialakuló kölcsönhatásokra vonatkozó hivatalos vizsgálatok hiányát az alkalmazási előírásban megfelelően fel kell tüntetni.

A benyújtott szakirodalmi adatok bizonyítékkal szolgálnak az alábbi javallatok alátámasztására:

- Folyamatos nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelést igénylő betegek NSAID okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyének kezelésére.
- Folyamatos nem szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelést igénylő betegek NSAID okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyének megelőzésére.

A fenti betegpopuláció tüneteinek enyhítésére vonatkozó javallat azonban nincs kellőképpen igazolva. Az egyik vizsgálatban a lansoprazol a placebóhoz képest csak a savlekötők szükségességét csökkentette, de a tünetek tekintetében nem mutattak ki szignifikáns különbséget.

A Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg kockázat/haszon aránya ezért az ajánlott javallatokban kedvezőnek tekinthető.

AZ ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

Mivel:

- A beterjesztés célja az volt, hogy a javallat tekintetében megállapodás szülessen az alkalmazási előírásról.
- A kérelmező által javasolt alkalmazási előírást a benyújtott dokumentáció és a bizottságban folytatott tudományos megbeszélés alapján értékelték,

a CHMP a Lansoprazol HEXAL-ra és a járulékos elnevezésekre (lásd az I. mellékletet) vonatkozóan a III. mellékletben szereplő alkalmazási előírás módosításával javasolta a forgalomba hozatali engedélyek kiadását.

III. sz. MELLÉKLET

A REFERENCIA TAGÁLLAM MÓDOSÍTOTT ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁSA

Megjegyzés: Ezt az alkalmazási előírást az lansoprazol -tartalmú gyógyszerkészítményekre vonatkozó bizottsági határozat 29. cikkéhez mellékeltek. A szöveg abban az időpontban érvényes volt.

Amennyiben szükséges, a bizottsági határozat után a tagállami illetékes hatóságok fogják a terméktájékoztatót aktualizálni. Azaz ez az alkalmazási előírás nem feltétlenül egyezik meg a jelenleg érvényben lévő szövegezéssel.

1. A GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY MEGNEVEZÉSE

Lansoprazol és egyéb járulékos elnevezések (ld. I. függelék), 15 mg gyomorban nem oldódókapszula, kemény

Lansoprazol és egyéb járulékos elnevezések (ld. I. függelék), 30 mg gyomorban nem oldódó kapszula, kemény

[Ld. I. függelék – országonként egészítendő ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Minden kemény kapszula 15 illetve 30 mg lansoprazolt tartalmaz.

[Országonként egészítendő ki]

A segédanyagok felsorolását lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Gyomorban nem oldódó kapszula, kemény

15 mg:

Opálos sárga kemény zselatin kapszula, bélben oldódó bevonatú golyócskákat tartalmaz.

30 mg:

Opálos fehér kemény zselatin kapszula, bélben oldódó bevonatú golyócskákat tartalmaz.

[Országonként egészítendő ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Endoszkópiásan vagy radiográfiásan kimutatott nyombél- és gyomorfekély kezelésére.
- A reflux oesophagitis kezelésére.
- A reflux oesophagitis hosszútávú megelőzésére.
- Zollinger-Ellison szindróma.
- Folyamatos nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelést igénylő betegek NSAID okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyének kezelése.
- Folyamatos nem-szteroid gyulladásgátló (NSAID) kezelést igénylő betegek NSAID okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyének megelőzése.

4.2. Adagolás és az alkalmazás módja

A nyombélfekély kezelése:

Az ajánlott dózis 30 mg napi egyszeri alkalommal, 2 héten keresztül. Ha a beteg nem gyógyul meg teljesen ez alatt az idő alatt, a gyógyszer adagolását további két héten keresztül folytatni kell, változatlan dózis mellett.

A gyomorfekély kezelése:

Az ajánlott dózis 30 mg napi egyszeri alkalommal, 4 héten keresztül. A fekély 4 hét alatt általában meggyógyul, de ha a beteg nem gyógyul meg teljesen ez alatt az idő alatt, a gyógyszer adagolását további 4 héten keresztül folytatni kell, változatlan dózis mellett.

A reflux oesophagitis kezelése:

Az ajánlott dózis 30 mg lansoprazol napi egyszeri alkalommal, 4 héten keresztül. Ha a beteg nem gyógyul meg teljesen ez alatt az idő alatt, a gyógyszer adagolása további 4 héten keresztül folytatható, változatlan dózis mellett.

A reflux oesophagitis megelőzése:

Napi egy alkalommal 15 mg. Szükség esetén az adag napi 30 mg-ig emelhető.

Zollinger-Ellison szindróma:

Az ajánlott dózis 60 mg napi egyszeri alkalommal. Az adagolást egyénileg kell beállítani és a kezelést addig kell folytatni, ameddig szükséges. 180 mg napi adagot elérő dózisokat is alkalmaztak. Ha a szükséges napi dózis meghaladja a 120 mg-ot, két adagban kell alkalmazni.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyek:

Napi egy alkalommal 30 mg, négy héten keresztül. Ha a beteg nem gyógyul meg teljesen ez alatt az idő alatt, a kezelés további négy héten keresztül folytatható. Fokozott kockázatnak kitett betegek, valamint nehezen gyógyítható fekélyek esetén meg kell fontolni hosszabb kezelés és/vagy magasabb dózis alkalmazását.

Folyamatos nem-szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) kezelést igénylő betegek NSAID okozta jóindulatú gyomor- és nyombélfekélyeinek megelőzése:

Napi egy alkalommal 15 mg. Ha a kezelés nem jár eredménnyel, napi egyszeri 30 mg dózist kell alkalmazni.

Szimptomatikus gastrooesophagiális reflux betegség:

Az ajánlott dózis 15 vagy 30 mg napi egyszeri alkalommal. A tünetek enyhülése gyorsan bekövetkezik. Javasolt megfontolni az adagolás egyéni beállítását. Ha a tünetek 30 mg napi dózis alkalmazása mellett 4 héten belül nem enyhülnek, további vizsgálatok elvégzése javallott.

Csökkent vese- vagy májműködés:

Nem szükséges az adag módosítása csökkent veseműködésben szenvedő betegek esetében. A normális napi adag mindazonáltal nem haladhatja meg a 30 mg-ot ezekben a betegekben. Enyhén illetve mérsékelten csökkent májműködésű betegek esetében a lansoprazol alkalmazása fokozott körültekintéssel történjen. Enyhén csökkent májműködésű betegeknél a dózis nem haladhatja meg a 30 mg-ot. Mérsékelten csökkent májműködésű betegeknél a dózis nem haladhatja meg a 15 mg-ot. Mivel súlyos májelégtelenségben szenvedő betegekről nem állnak rendelkezésre eredmények, ilyen betegeket nem szabad lansoprazollal kezelni (ld. 4.4 fejezet "Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések").

Gyermekek:

A lansoprazol alkalmazása gyermekek esetében nem javallott, mivel esetükben nem állnak rendelkezésre adatok a gyógyszer biztonságosságát és hatékonyságát illetően.

Idősek: A lansoprazol idősebb betegekben tapasztalt lassabb eliminációja miatt szükséges lehet a kezelés 15-30mg-os dózisokban történő, az egyéni szükségletekhez igazított adagolására. A normális napi adag mindazonáltal nem haladhatja meg a 30 mg-ot idősebb betegekben.

A kapszulákat egészben, folyadékkal kell lenyelni. A kapszulákat bevétel előtt fel szabad nyitni, de a tartalmukat nem szabad megrágni, összetörni vagy megőrölni. A gyógyszerrel egyidejűleg fogyasztott étel lassítja és csökkenti a lansoprazol felszívódását. A gyógyszer akkor fejt ki a legjobb hatást, ha éhgyomorral veszik be.

4.3. Ellenjavallatok

A lansoprazol vagy a termék bármely összetevője elleni hiperszenzitivitás.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A gyomor-nyombél fekély illetve a reflux oesophagitis diagnózisát endoszkópia vagy más megfelelő diagnosztikai eljárás segítségével meg kell erősíteni. A reflux oesophagitis nem feltétlenül jelentkezik fekély és/vagy látható károsodás formájában, ezért az endoszkópia nem minden esetben kielégítő módszer önmagában alkalmazva.

A lansoprazol gyomorfekély kezelésére történő alkalmazása előtt ki kell zárni a rosszindulatú gyomordaganat lehetőségét, mivel a lansoprazol elfedheti a tüneteket és késleltetheti a diagnózist.

Súlyos máj működészavarban szenvedő betegek kezelésére csak nagy körültekintéssel alkalmazható a lansoprazol. (Ld. 4.2 fejezet "Adagolás és az alkalmazás módja")

A lansoprazol hatásmechanizmusa hasonló az omeprazolhoz és mindkét gyógyszerkészítmény növeli a gyomor pH értékét. Az alábbi kijelentés alapja az omeprazollal mutatott analógia. A gyomornak a lansoprazol hatására lecsökkenő savassága megnöveli a gyomorban azoknak a baktériumoknak a számát, melyek normálisan jelen vannak a gyomor-bél traktusban. A lansoprazol kezelés a *Salmonella*, *Campylobacter* és egyéb emésztőrendszeri fertőzések kockázatát enyhén megnövelheti.

Gyomor-nyombél fekélyben szenvedő betegek esetében figyelembe kell venni a *Helicobacter pylori* fertőzés lehetőségét mint etiológiai faktort.

Ha a lansoprazolt - antibiotikumokkal együtt - *H. pylori* eradikációs terápiára alkalmazzák, a használt antibiotikumok alkalmazási utasításait is követni kell.

Mivel 1 évet meghaladó ideje fenntartó terápián lévő betegek esetében nincs elegendő tapasztalat a kezelés biztonságosságáról, ezeknél a betegeknél a kezelést rendszeresen felül kell vizsgálni és alapos előny-kockázat elemzésnek kell alávetni (ld. "5.3 A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei").

Ha hosszú távú (>1 év) kezelés során látászavarok lépnek fel, szemésszel kell konzultálni.

Ritka öröklött betegségekben, mint a fruktóz intolerancia, a glükóz-galaktóz felszívódási zavar vagy a szaharáz-izomaltáz hiány szenvedő betegek nem szedhetik ezt a gyógyszerkészítményt.

4.5. Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A citokróom P450-el kapcsolatban lévő gyógyszerek

Mivel a lansoprazolt egy, a citokróom P450-el (CYP2C19 és CYP3A4) kapcsolatban lévő enzimrendszer bontja le, előfordulhatnak gyógyszerkölsönhatások olyan gyógyszerekkel, melyek lebontását ugyanez az enzim végzi.

Egyéb gyógyszerek hatása a lansoprazolra

A CYP2C19-et gátló gyógyszerek

A CYP2C19-et gátló enzimek megnövelhetik a lansoprazol plazmakoncentrációját. A fluvoxamin, a CYP2C19 egy gátlószere, 4-szeres értékig növelte a lansoprazol plazmakoncentrációját.

A CYP3A4-et gátló gyógyszerek

A CYP3A4-et gátló gyógyszerek, mint a ketokonazol, itrakonazol, proteázgátlók, makrolidek, stb., határozottan fokozhatják a lansoprazol plazmakoncentrációját.

A lansoprazol hatása egyéb gyógyszerekre.

Ketokonazol és itraconazol

A gyomorsav serkenti a ketoconazole és itraconazole felszívódása a gyomor-bél traktusból. A lansoprazol adagolása a ketoconazole és itraconazole szubterápiás koncentrációjához vezethet, ezért kombinált alkalmazásukat el kell kerülni. Ugyanez a hatás előfordulhat akkor is, ha a lansoprazolt más, pH-függő felszívódású gyógyszerekkel kombinálják.

Digoxin

A lansoprazol és a digoxin együttes alkalmazása a plazma digoxinszint növekedését okozhatja. Digoxint kapó betegeknél ezért a plazma digoxinszintjét monitorozni kell, és a digoxin dózisát szükség szerint módosítani kell.

A CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek

A lansoprazol a CYP3A4 által metabolizált gyógyszerek plazmakoncentrációjának növekedéséhez vezethet. Óvatosan kell eljárni a lansoprazol és az ez által az enzim által metabolizált gyógyszerek együttes alkalmazásakor.

Tacrolimus

A lansoprazol együttes adagolása megnöveli a tacrolimus (CYP3A és P-gp szubsztrát) plazmakoncentrációját. A lansoprazol 81%-ig növekvő értékkel növelte az átlagos tacrolimus expozíciót. A lansoprazol egyidejű adásának megkezdésekor és befejezésekor javasolt a tacrolimus plazmakoncentrációjának monitorozása.

Karbamazepin

Körütekintéssel kell eljárni a karbamazepin (CYP3A szubsztrát) és a lansoprazol együttes alkalmazásakor. A gyógyszerek kombinációja fokozott karbamazepin és csökkent lansoprazol koncentrációkhoz vezethet.

Fenitoin

Az idevágó tanulmányok eredményeik azt mutatják, hogy a fenitoin (CYP2C19 és CYP2C9 szubsztrát) dózisát csökkenteni kell, ha lansoprazollal együttesen alkalmazzák. A lansoprazol kezelés megkezdésekor és befejezésekor javasolt a fenitoin plazmakoncentrációjának monitorozása.

Warfarin

Warfarinnal kezelt betegek esetében fokozott óvatosság és gyakoribb monitorozás javasolt az egyidejű lansoprazol kezelés megkezdésekor és befejezésekor.

Teofillin

A lansoprazol 14%-al csökkenti a teofillin plazmakoncentrációját. Egyes betegeknél klinikailag szignifikáns csökkenés léphet fel. Óvatosan kell eljárni a két gyógyszer együttes alkalmazásakor.

A lansoprazol és nem-szteroid gyulladásgátló gyógyszerek illetve a diazepam között nem mutattak ki klinikailag szignifikáns kölcsönhatást. Nem végeztek a lansoprazol és nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID) közötti kölcsönhatást célzottan vizsgáló kísérleteket.

Az antacidumok és sucralfate csökkenthetik a lansoprazol biológiai hozzáférhetőségét. Ezért a lansoprazol adagot egy órával előbb vagy később kell bevenni.

A megfigyelések szerint a lansoprazol *in vitro* gátolja a P-glikoprotein (P-gp) transzportfehérjét. Nem zárható ki, hogy a lansoprazol gátolja a P-gp mediálta transzportot, ezáltal megnövelve a P-gp szubsztrátok, pl. a digoxin plazmakoncentrációját.

A lansoprazol és szűk terápiás indexű gyógyszerek együttes alkalmazásánál óvatosan kell eljárni, mivel a lansoprazol más gyógyszerek metabolizmusára gyakorolt hatását nem vizsgálták alaposan.

Eddig az alábbi kölcsönhatásokat találták a lansoprazol és bizonyos, eradikációs terápiában alkalmazott antibiotikumok között:

Együttesen adagolt gyógyszerkészítmények	Az együttes alkalmazás adagolása és időtartama	Hatás*
lansoprazol + klaritromicin	30 mg + 500 mg naponta 3-szor 5 napig	Egy klaritromicin metabolit plazmakoncentrációja 16 %-al emelkedett; a lansoprazol biológiai hozzáférhetősége 19-32 %-al nőtt
lansoprazol + amoxicillin	30 mg + 1000 mg naponta 3-szor 5 napig	Csökkent amoxicillin felvétel
lansoprazol + metronidazol	Még nem vizsgálták	
lansoprazol + klaritromicin + amoxicillin	30 mg + 500 mg + 1000 mg naponta kétszer 5 napig	A lansoprazol biológiai hozzáférhetősége és féléletideje 30-30 %-al nőtt; egy klaritromicin metabolit plazmakoncentrációja 30 %-al emelkedett

*A clarithromycinnek a lansoprazol farmakokinetikájára gyakorolt hatása valószínűleg függ a beteg CYP2C19 genotípusától. A gyengén metabolizáló betegek esetében a hatás kifejezettebb, mint az erősen metabolizálóknál.

Az ételfelvétel csökkenti a lansoprazol biológiai elérhetőségét, ezért javallott a lansoprazolt étkezés előtt bevenni.

4.6. Terhesség és szoptatás

Nincsenek klinikai tapasztalatok a lansoprazol terhességre gyakorolt hatásáról. Állatkísérletek eredményei nem utaltak arra, hogy a lansoprazol humán alkalmazása közvetett vagy közvetlen módon káros hatással lenne a terhességre, az embrió és a magzat fejlődésére, a szülés folyamatára, vagy a születés utáni fejlődésre.

A lansoprazol alkalmazása ezért nem javallott terhesség során.

Nem ismert, hogy a lansoprazol az emberi anyatejbe kiválasztódik-e. Állatkísérletekben kimutatták a lansoprazol tejbe történő kiválasztódását. A szoptatás illetve a terápia folytatása vagy felfüggesztése közötti döntés során figyelembe kell venni mind a szoptatás előnyeit a gyermekre, mind a lansoprazol terápia előnyeit az anyára nézve.

4.7. A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

Kedvezőtlen gyógyszer mellékhatások léphetnek fel, pl. szédülés vagy kimerültség (ld. 4.8 fejezet "Nemkívánatos hatások, mellékhatások"). Ilyen körülmények között a reakciós képesség csökkenhet. Ezt figyelembe kell venni gépjárművezetés és gépek üzemeltetése során (ld. 4.8 fejezet "Nemkívánatos hatások, mellékhatások").

4.8. Nemkívánatos hatások, mellékhatások

	Gyakori (>1)	Nem gyakori (<0,1-1%):	Ritka (0,01-0,1%)	Nagyon ritka (<0,01%)
Emésztőrendszeri betegségek	hányinger, hasmenés, gyomorfájdalom, székrekedés, hányás, haspuffadás, emésztési zavar (dyspepsia).		a száj vagy torok kiszáradása, nyelvgyulladás, a nyelőcső candidiasisa, hasnyálmirigy-gyulladás.	vastagbélgyulladás, szájgyulladás, fekete nyelv.
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	ekcéma, csalánkiütés és viszketés.		petechia, purpura, hajhullás, erythema multiforme, Stevens-Johnson szindróma és toxikus epidermális nekrolízis.	
Idegrendszeri betegségek	fejfájás, szédülés		nyugtalanág, álmatlanság, álmoság, depresszió, hallucináció, zavarodottság, szédülés és paresztézia, aluszékonyság, tremor.	
Máj- és vesebetegségek		a májenzimek szintjének növekedése.	hepatitisz, sárgaság és nephritis interstitialis.	
Vérképzőszervi betegségek			trombocitopénia, eozinofilia, panctiopénia és agranulocitózis, anémia, leukopénia.	agranulocitózis.
Érrendszeri betegségek			perifériás ödéma, palpitáció és mellkasi fájdalom.	
Vázizom és kötőszöveti betegségek			izom- és ízületi fájdalom.	
Érzékelés betegségei			ízézés és látás zavarai.	
Endokrin betegségek				gynecomastia, tejsorgás.
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	kimerültség.		láz, hyperhidrosis, bronchokonstrikció, impotencia és angioödéma.	anafilaxiás sokk, általános rossz közérzet.
Laboratóriumi vizsgálatok eredményei				a oleszterol és triglicerid szintek növekedése.

4.9. Túladagolás

A lansoprazol túladagolásának hatása emberben nem ismert (habár az akut toxicitás valószínűleg enyhe), így annak kezelésére sem határozhatóak meg utasítások. Klinikai vizsgálatok során 180 mg-ot elérő napi lansoprazol adagokat is alkalmaztak szignifikáns mellékhatás nélkül.

A lansoprazol túladagolásának lehetséges tünetei tekintetében kérjük olvassa el a 4.8 fejezetet (Nemkívánatos hatások, mellékhatások).

A hemodialízis nem távolítja el szignifikáns mértékben a lansoprazolt. Szükség esetén a gyomor kiürítése, aktív szén és tüneti kezelés alkalmazása javallott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1. Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Protonpumpa inhibitorok, ATC kód: A02BC03.

A lansoprazol a gyomor protonpumpák inhibitora. Gátolja a gyomorsav képződés utolsó lépését a gyomor parietális sejteiben H^+/K^+ ATPázának aktivitását gátolva. A gátlás dózisfüggő és reverzibilis, és mind az alap- mind a stimulált gyomorsav termelésre hat. A lansoprazol a parietális sejtekben koncentrálódik és azok savas környezetében válik aktívvá, ahol a H^+/K^+ ATPáz szulfhidril csoportjával reagálva gátolja az enzim aktivitását.

A gyomorsav termelésre gyakorolt hatás:

A lansoprazol a parietális sejtek protonpumpájának specifikus inhibitora. A lansoprazol egyetlen 30 mg-os orális dózisa a pentagasztrin-stimulált gyomorsav termelést kb. 80%-ban gátolja. Hét napon át tartó, naponta ismételt adagolás után a gyomorsav termelés kb. 90%-os gátlása következett be. A lansoprazol az alap gyomorsav termelésre is a fentiekhez hasonlóan hat. A lansoprazol egyetlen 30 mg-os orális dózisa az alap gyomorsav termelést kb. 70%-ban gátolja, és a betegek tünetei ennek megfelelően már a legelső dózisonál enyhülnek. Nyolc napon át tartó, ismételt adagolás után a csökkenés kb. 85%-os. Napi 30 mg adagolása mellett a tünetek gyors enyhülése érhető el. A nyombélfekélyes betegek többsége 2 héten belül, a gyomorfekélyes és reflux oesophagitis betegek többsége 4 héten belül gyógyul meg.

5.2. Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás:

A lansoprazolt a gyomorsav gyorsan inaktíválja, ezért a bélben oldódó bevonatú zselatin kapszulák formájában alkalmazzák. A nyombélből gyorsan felszívódik, a plazmakoncentráció csúcshintje 1,5-2 óra alatt áll be. A biológiai hozzáférhetőség 30 mg egyszeri adag és ismételt napi adagolás után is 80-90%. A táplálékfelvétel lassítja a lansoprazol felszívódását és kb. 25%-al csökkenti biológiai hozzáférhetőségét (görbe alatti terület). Az antacidumok és sucralfate csökkenthetik a lansoprazole biológiai hozzáférhetőségét. A lansoprazol plazmafehérjéhez kötődése kb. 95%, de ez nem mutatott szignifikáns hatást más fehérjéhez kötődő gyógyszerekre.

Anyagcsere és kiürítés:

A lansoprazol metabolizmusát elsősorban a CYP2C19 enzim katalizálja. A CYP3A4 enzim szintén részt vesz a metabolizmusban. A CYP2C19 több allélje létezik, és a populáció 2-6%-a homozigóta a mutáns CYP2C19 allélra nézve, így bennük nem termelődik működőképes CYP2C19 enzim. Őket nevezik gyengén metabolizálóknak (poor metabolisers, PM). A lansoprazol expozíció az ő (PM) esetükben többszörös az erősen metabolizálókhoz (extensive metabolisers, EM) képest.

A lansoprazol eliminációs felezési ideje 1,0-2,0 óra. A kezelés során nem változik a felezési idő. A lansoprazol egyetlen adagja több, mint 24 órán keresztül fejt ki gátló hatást a gyomorsav termelésre. Mivel a lansoprazol aktiválása a parietális sejtekben történik, plazmakoncentrációja nem függ a gyomorsav-gátlástól. A lansoprazol metabolizmusa elsősorban a májban zajlik. A plazmában három metabolitot mutattak ki: szulfont, 5-hidroxi-lansoprazolt és szulfidot. Ezek a metabolitok nincsenek szignifikáns hatással a savtermelésre. A metabolitok kb. 15-50%-a a vizeletbe választódik ki, a többi a székletbe. A vizeletben három metabolitot mutattak ki: 5-hidroxi-szulfont, 5-hidroxi-szulfidot és 5-

hidroxi lansoprazolt. Cirrózisos betegekben a lansoprazol AUC értéke szignifikánsan magasabb és eliminációs felezési ideje hosszabb, de semmi nem utal a lansoprazol akkumulációjára. A veseelégtelenség nem okoz szignifikáns változást a lansoprazol biológiai hozzáférhetőségében. A lansoprazol eliminációja némileg lassabb idős betegekben.

5.3. A preklinikai biztonsági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt dózistoxicitási, reprodukciós toxicitási vagy genotoxicitási – preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a lansoprazol nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Két, patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatban, a lansoprazol dóziszfüggő módon, a savtermelés gátlása révén, hypergastrinaemiával összefüggő gyomor enterokromaffin (ECL) sejt hiperpláziát és enterokromaffin sejt karcinoidokat váltott ki, valamint retina atrófiát. Retina atrófia legkorábban a kezelés 18. hónapjában jelentkezett. Majmokon, kutyákon és egereken nem tapasztalták ezt a mellékhatást. Egerekben dóziszfüggő ECL sejt hiperplázia, májdaganatok, valamint a rete testis adenómája fordult elő. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

A karcinogenitási potenciált vizsgáló tanulmányok szerint a lansoprazol terápia patkányokban összefüggést mutat a Leydig sejtek hiperpláziájával és jóindulatú daganataival.

Patkányokon végzett kísérletek során intesztinális metaplázia kifejlődését is megfigyelték. Ezeknek az eredményeknek a klinikai jelentősége nem ismeretes.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZOK

6.1. Segédanyagok felsorolása

Cukor gömböcskék (szacharóz és kukoricakeményítő)
Nátrium-lauril-szulfát
Meglumin
Mannitol
Hipromellóz
Macrogol 6000
Talkum
Poliszorbát 80
Titánium-dioxid (E 171)
metakrilsav-etil-akrilát kopolimer, 1:1, 30% diszperzió

Kapszula burka:

Zselatin
Titánium-dioxid (E 171)

Csak a 15 mg-os lansoprazol kapszulában: további segédanyag:
Quinolin sárga(E 104)

[Országonként egészítendő ki]

6.2. Inkompatibilitások

Nincsenek

6.3. Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4. Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

Tartsa az eredeti csomagolásban, a nedvességtől védendő.

6.5. Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/Alumínium buborékcsomagolás (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:

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

Lansoprazol 30 mg:

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

[Országoként egészítendő ki]

6.6. A készítmény felhasználására és kezelésére vonatkozó útmutatások

Nincsenek különleges előírások

[Országoként egészítendő ki]

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Országoként egészítendő ki]

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

[Országoként egészítendő ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[Országoként egészítendő ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA