

I PRIEDAS

**VAISTŲ PAVADINIMŲ, VAISTŲ FORMŲ, STIPRUMO, VARTOJIMO BŪDŲ,
PAREIŠKĖJŲ, REGISTRAVIMO LIUDIJIMŲ TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE NARĖSE
SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registavimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pareiškėjas</u>	<u>Sugalvotas pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Austrija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – Hartkapseln	15 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
Danija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
Vokietija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – Hartkapseln	15 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
Suomija	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
Švedija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti
			Lansocid	30 mg	Skrandyje neiri kieta kapsulė	Gerti

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDIMAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG KIETŲ SKRANDŽIO SULTIMS ATSPARIŲ KAPSULIŲ (žr. I priedą) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDRA SANTRAUKA

Po to, kai Vokietija abipusio pripažinimo procedūros metu, Suomijai veikiant kaip referencinei valstybei, pareiškė susirūpinimą, buvo pateikta paraiška arbitražui dėl Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, kietų skrandžio sultims atsparių kapsulių, pagal iš dalies pakeistos Tarybos direktyvos 2001/83/EB 29 straipsnį. Vokietijoje rekomenduojamo produkto preparato charakteristikų santraukoje nėra nurodytos indikacijos, susijusios su šio vaisto vartojimu kartu su NVNU ir šių vaistų derinių sukeltų skrandžio bei dvylikapirštės žarnos opų prevencija ir gydymu.

- Pacientų, kuriems reikalingas nuolatinis gydymas priešūždegiminiais analgetikais, nepiktybinių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų, susijusių su priešūždegiminių analgetikų vartojimu, gydymas.

Skrandžio rūgštis yra pagrindinė skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų priežastis, ir įrodyta, kad šios rūgšties poveikio slopinimas leidžia veiksmingai užgydyti NVNU sukeltas opas. Pacientai, tęsiantys NVNU vaistų vartojimą, sveiksta lėčiau.

Agrawal et al atliko dvigubai aklą randomizuotą klinikinį tyrimą, kuriame dalyvavo 353 pacientai, sergantys skrandžio opa ir gaunantys pastovias NVNU dozes. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į dvi grupes, kurių viena buvo gydoma ranitidinu, vartojamu po 150 mg du kartus per dieną, o kita – lansoprazolu, vartojamu po 15 mg arba 30 mg kartą per dieną aštuonias savaites. Išgyjimo laipsnis buvo įvertinamas, ištyrus endoskopu po 4 ir 8 savaitių. Po 8 savaites trukusio gydymo išgyjimas buvo pastebėtas 61 (53%) iš 115, 81 (69%) iš 118, ir 85 (73%) iš 117 pacientų, vartojusių atitinkamai ranitidiną, lansoprazolą po 15 mg ir lansoprazolą po 30 mg (ranitidino $P < 0,05$, lyginant su abiem lansoprazolo dozėmis). Po 4 savaitių atitinkami išgyjimo laipsniai buvo 30%, 47% ir 57%. Dvylikapirštės žarnos opų atvejais ($n=46$) po 8 savaitių 3 gydomųjų pacientų grupėse išgyjimo laipsnis svyravo nuo 81% iki 93%. Saugumas visose grupėse buvo panašus. **Matsukawa et al** įvertino lansoprazolo 15 mg ir 30 mg dozių veiksmingumą, nekontroliuojamų tyrimų metu ištyrė 47 pacientus, turinčius NVNU sukeltas skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opas. Pacientai su dvylikapirštės žarnos opa ($n=3$) buvo gydomi 6 savaites, pacientai su skrandžio opa ($n=42$) ar daugybinėmis opomis ($n=5$) – 8 savaites. Bendras išgyjimo laipsnis pagal *Sakitas* klasifikaciją buvo 95%. S2 užgyjimo (gero užgyjimo) laipsnis buvo 35%. **Campell et al** įvertino *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcijos išankstinio gydymo poveikį pacientų, vartojančių NVNU ir sekreciją slopinančius vaistus, skrandžio opas gydymui, atlikę bendrą dviejų identiškų dvigubai aklų randomizuotų lyginamųjų lansoprazolo ir ranitidino klinikinių tyrimų rezultatų analizę. Iš viso tyrimuose dalyvavo 692 pacientai. Paprastai užgyjimo laipsniai (nepriklausomai nuo *H. pylori* būklės) po 8 savaitių buvo atitinkamai 66%, 74% ir 50% lansoprazolą 15 mg, 30 mg ir ranitidiną vartojusiose grupėse; $P < 0,001$). Pacientų, vartojančių NVNU ir turinčių *H. pylori* infekciją, skrandžio opas užgyjimo laipsnis, gydant sekreciją slopinančiais vaistais, buvo žymiai didesnis (70%, lyginant su 61%, $P < 0,05$). Tyrimuose, kurių rezultatų santrauka buvo paskelbta, (**Goldstein et al**), išgyjusių pacientų procentas po 8 savaitių buvo 64% ir 76%, vartojant atitinkamai 15 mg ir 30 mg dozes. Po 4 savaitių išgyjimo laipsniai buvo 44% ir 51%, vartojant atitinkamai 15 mg ir 30 mg dozes.

Protono siurblio inhibitoriai, omeprazolas, lansoprazolas ir pantoprazolas daugiausia metabolizuojami citochromo P450 izoformos CYP2C19. Visos šios trys medžiagos turi labai ribotą sąveiką su vaistais potencialią CYP lygiu (**Unge ir Andersson 1997**). Nėra sąveikos su NVNU įrodymų.

- Priešūždegiminių vaistų sukeltos skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos profilaktika ir simptomų palengvinimas pacientams, kuriems reikalingas nuolatinis priešūždegiminis gydymas.

Pateikti trys paskelbti dokumentai su klinikiniais duomenimis apie NVNU sukeltų opų prevenciją. **Lai et al** ištyrė 123 pacientus su opos komplikacijomis dėl nedidelių aspirino dozių vartojimo, infekuotų *H.*

pylori. Po sėkmingo opų užgijimo ir *H. pylori* sunaikinimo pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes, kurių viena buvo gydoma 30 mg lansoprazolo dozėmis, o kita – placebo. Abiejų grupių pacientai 12 mėnesių kasdien gaudavo po 100 mg aspirino. Pirminė vertinamoji baigtis buvo opų komplikacijų recidyvai. Tolesnių tyrimų metu 9 pacientams iš 61 (14,8%) placebo grupėje pasikartoję opų komplikacijos, o lansoprazolą vartojusioje grupėje – 1 pacientui iš 62 (1,6%) (P=0,008). **Graham et al** atliko objektyvius dvigubai aklus randomizuotus klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 537 pacientai, neturintys *H. pylori* infekcijos, ilgą laiką vartoję NVNU, su ligos istorijoje užfiksuota endoskopu nustatyta skrandžio opa. Pacientai atsitiktinės atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes, kurios 12 savaičių gavo placebo, mizoprostolą ir lansoprazolą 15 mg ar 30 mg dozėmis. Opos būklė buvo tiriama endoskopu po 4, 8 ir 12 savaičių. Iki 12 savaitės skrandžio opos nebeturinčių pacientų procentas buvo atitinkamai 51%, 93%, 80% ir 82% placebo, mizoprostolą, lansoprazolą 15 mg ir lansoprazolą 30 mg vartojusiose grupėse. Rūgštingumą reguliuojančių preparatų vartojimas buvo žymiai mažesnis lansoprazolą vartojusių pacientų grupėse lyginant su mizoprostolą ir placebo vartojusių pacientų grupėmis. Lansoprazolą vartojusių grupių pacientų pilvo skausmai buvo žymiai mažesni lyginant su mizoprostolą vartojusios grupės pacientais. **Lai et al** ištyrė 43 pacientus, kurie skundėsi skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opa ir kuriems buvo nustatyta *H. pylori* infekcija NVNU vartojimo metu. Pacientams buvo skirtas infekcijos gydymas, o po to – 4 savaičių gydymas 30 mg lansoprazolo dozėmis. Pacientai su užgijusiomis opomis ir pašalinta *H. pylori* infekcija vėliau gavo kasdien po 750 mg naprokseno, ir laisvos atrankos būdu buvo suskirstyti į grupes, kurių viena buvo gydoma 30 mg lansoprazolo dozėmis, o kita negavo jokio gydymo. Pirminė vertinamoji baigtis buvo simptominių ir komplikuočių opų recidyvai per 8 savaites. 8 savaitę buvo atliktas endoskopinis tyrimas. Bendras simptominių ir komplikuočių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų dažnis 8 savaitę - 4,5% lansoprazolą vartojusioje grupėje ir 42,9% gydymo negavusioje grupėje (P=0,0025).

Naudos ir pavojaus įvertinimas

Pareiškėjo pateikti bibliografiniai duomenys rodo, kad gydant pacientų, tęsiančių NVNU vartojimą, skrandžio opas, lansoprazolas yra veiksmingesnis už H₂-receptorius antagonistą, o užgijimo laipsnis yra priimtinas, nors šiek tiek mažesnis už nurodytą informacijoje apie omeprazolą. Nėra pakankamai duomenų apie dvylikapirštės žarnos opų užgijimo laipsnį, tačiau žinoma, kad paprastai dvylikapirštės žarnos opos gyja geriau negu skrandžio opos, sumažinus rūgšties išsiskyrimą. Tai patvirtina ir riboti apie lansoprazolą turimi duomenys. Nebuvo atlikti jokie oficialūs lansoprazolo ir NVNU sąveikos tyrimai. Keletas atliktų klinikinių tyrimų ir didelė klinikinė patirtis neparodė, kad egzistuoja sąveika tarp lansoprazolo ir kartu vartojamų NVNU. Be to, sąveikos tyrimų, atliktų su omeprazolu ir kai kuriais NVNU, rezultatai neparodė jokios sąveikos. Oficialių sąveikos su NVNU tyrimų trūkumas turi atitinkamai atsispindėti preparato charakteristikų santraukoje.

Pateikti bibliografiniai duomenys yra pakankami šių indikacijų patvirtinimui:

- „Pacientų, kuriems reikalingas nuolatinis gydymas NVNU, NVNU sukeltų nepiktybinių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų gydymui“
- „Rizikos grupei priklausančių pacientų, kuriems reikalingas nuolatinis gydymas NVNU, NVNU sukeltų nepiktybinių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktikai“.

Indikacija, apimanti šios populiacijos simptomų palengvinimą, nėra pakankamai pagrįsta. Lyginant su placebo, lansoprazolas viename iš tyrimų tik sumažino rūgštingumą reguliuojančių preparatų poreikį, tačiau žymaus skirtumo simptomų atžvilgiu nebuvo nustatyta.

Todėl Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, vartojamo pagal siūlomas indikacijas, naudos ir pavojaus santykis gali būti laikomas teigiamu.

PRODUKTO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS PATAISŲ PAGRINDAI

Kadangi

- Šio kreipimosi tikslas buvo patvirtinti produkto charakteristikų santrauką indikacijos požiūriu,
- pareiškėjo pasiūlyta produkto charakteristikų santrauka buvo įvertinta remiantis pateikta dokumentacija ir moksliniu aptarimu Komitete,

CHMP rekomendavo suteikti registravimo liudijimą su preparato charakteristikų santraukos pakeitimais, nurodytais Lansoprazol HEXAL ir susijusiems pavadinimams skirtame III priede (žr. I priedą).

III PRIEDAS

REFERENCINĖS VALSTYBĖS NARĖS PATAISYTA PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

Pastaba: ši Preparato charakteristikų santrauka yra vienintelis priedas, kuris buvo pridėtas prie Komisijos sprendimo dėl šios kreipimosi procedūros, kurios buvo imtasi remiantis 29 straipsniu dėl vaistų, kurių sudėtyje yra lansoprazolis. Tuo metu tekstas galiojo.

Kaip reikalaujama, po Komisijos sprendimo valstybės narės kompetetingos įstaigos atnaujina informaciją apie preparatą. Todėl ši Preparato charakteristikų santrauka nebūtinai atitinka dabartinį tekstą.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lansoprazolis ir susiję pavadinimai (žr. I priedą), 15 mg skrandyje neiri kieta kapsulė
Lansoprazole ir susiję pavadinimai (žr. I priedą), 30 mg skrandyje neiri kieta kapsulė

[Žr. I priedą - pildyti savo šalies kalba]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje kietoje kapsulėje yra 15 arba 30 mg lansoprazolio.

[Pildyti savo šalies kalba]

Pagalbinės medžiagos aprašytos 6.1 skyriuje.

3. VAISTO FORMA

Skrandyje neiri kieta kapsulė

15 mg:

Matinė, geltona, kieta želatinos kapsulė, kurioje yra granulės, padengtos žarnyno turiniui atsparia danga.

30 mg:

Matinė, balta, kieta želatinos kapsulė, kurioje yra granulės, padengtos žarnyno turiniui atsparia danga.

[Pildyti savo šalies kalba]

4.1 Terapinės indikacijos

- Endoskopiškai ir radiografiškai patvirtintai skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opai gydyti.
- Refliuksiniam ezofagitui gydyti.
- Ilgalaikei refliuksinio ezofagito profilaktikai.
- Zollinger-Ellison sindromui gydyti.
- Pacientų, kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas NSPUP, su šiais preparatais siejamoms gerybinėms skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opoms gydyti.
- Skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktikai esantiems rizikos grupėje pacientams, kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas NSPUP

4.2. Dozavimas ir vartojimo metodas

Dvylikapirštės žarnos opos gydymas:

Rekomenduojama dozė – 30 mg vieną kartą per dieną 2savaites. Visiškai neužgijus opai per šį laiką, reikėtų tęsti gydymą tokia pat doze dar dvi savaites.

Skrandžio opos gydymas:

Rekomenduojama dozė – 30 mg vieną kartą per dieną 4 savaites. Opa paprastai užgyja per 4 savaites, tačiau jei ji pilnai neužgyja per šį laiką, reikėtų tęsti gydymą tokia pat doze dar 4 savaites.

Refliuksinio ezofagito gydymas:

Rekomenduojama lansoprazolio dozė – 30 mg vieną kartą per dieną 4 savaites. Jei pacientai per šį laiką nepasveiksta visiškai, reikėtų tęsti gydymą tokia pat doze dar 4 savaites.

Refliuksinio ezofagito profilaktika:

15 mg vieną kartą per dieną. Jei reikia, dozę galima padidinti iki 30 mg per dieną.

Zollinger-Ellison sindromas:

Rekomenduojama pradinė 60 mg dozė vieną kartą per dieną. Dozė turėtų būti koreguojama individualiai, o gydymas turi tęstis tiek, kiek reikia. Naudojamos dienos dozės iki 180 mg. Jei būtina dienos dozė viršija 120 mg, ji turi būti padalijama į dvi dozes.

Gerybinės su NSPUP susijusios skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opos:

Po 30 mg vieną kartą per dieną keturias savaites. Jei pacientas visiškai nepasveiko, gydymą galima tęsti dar keturias savaites. Rizikos grupės pacientams arba esant sunkiai gyjančioms opoms skiriamas ilgesnis gydymas ir/arba gydymas didesnėmis dozėmis.

Su NSPUP susijusių skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opų profilaktikai esantiems rizikos grupėje pacientams, kuriems reikalingas ilgalaikis gydymas:

15 mg vieną kartą per dieną. Jei gydymas nesėkmingas, turi būti skiriama 30 mg paros dozė.

Simptominis skrandžio - stemplės refluksas:

Rekomenduojama 15 mg arba 30 mg dozė vieną kartą per dieną. Simptomai sumažėja greitai. Dozę reikia pritaikyti individualiai. Jei simptomai neišnyksta per 4 savaites vartojant 30 mg paros dozė, rekomenduojamas tolesnis ištyrimas.

Sutrikusi kepenų ir inkstų funkcija:

Esant sutrikusiai paciento inkstų funkcijai nereikia keisti dozės. Tačiau šiems pacientams įprasta 30 mg dienos dozė neturėtų būti viršyta. Pacientams su lengvais ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimais lansoprazolį reikia skirti atsargiai. Esant lengvam funkcijos sutrikimui dozė neturėtų viršyti 30 mg. Pacientams su vidutiniškai sutrikusia kepenų funkcija dienos dozė neturi viršyti 15 mg. Kadangi duomenų apie pacientus su sunkiais kepenų funkcijos sutrikimais nepakanka, šių pacientų nereikėtų gydyti lansoprazoliu (žiūrėkite 4.4 skyrių „Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės“).

Vaikai:

Kadangi preparato saugumas ir efektyvumas šiai pacientų grupei nebuvo įvertintas, lansoprazolio nerekomenduojama skirti vaikams.

Pagyvenusio amžiaus pacientai: Kadangi pagyvenusio amžiaus žmonėms lansoprazolio šalinimas sulėtėjęs, gydymas gali būti individualiai koreguojamas skiriant preparatą 15-30 mg dozėmis. Tačiau paros dozė pagyvenusio amžiaus žmonėms neturi viršyti 30 mg.

Kapsulės prarijamos nekramtant užgeriant skysčiu. Kapsulę galima ištuštinti, tačiau jos turinio negalima kramtyti ar sutrinti. Kartu vartojamas maistas sulėtina ir sumažina lansoprazolio absorbciją. Šis vaistas geriausiai veikia vartojamas esant tuščiam skrandžiui.

4.3. Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas lansoprazoliui ar bet kuriai produkto pagalbinei medžiagai.

4.4. Specialūs įspėjimai ar atsargumo priemonės

Gastroduodeninės opos ir refluks-ezofagito diagnozė turi būti patvirtinta endoskopija ar kitomis tinkamomis diagnostikos priemonėmis. Refliuks-ezofagitas nebūtinai pasireiškia išopėjimu ir/arba matomu pažeidimu, todėl kai kuriais atvejais vien tik endoskopijos gali nepakakti.

Prieš pradėdamas gydyti skrandžio opą lansoprazoliu būtina paneigti skrandžio piktybinio naviko galimybę, kadangi lansoprazolis gali maskuoti simptomus ir vilkinti diagnozės nustatymą.

Pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu lansoprazolį reikia skirti atsargiai (žiūrėkite 4.2 skyrių „Dozavimas ir vartojimo būdas“).

Lansoprazolio veikimo mechanizmas toks pat, kaip omeprazolio, ir abu padidina skrandžio pH, tai konstatuojama pagal analogiją su omeprazoliu. Dėl lansoprazolio poveikio, sumažėjus skrandžio rūgštingumui, skrandyje padaugėja bakterijų, kurių normaliai yra virškinamajame trakte. Dėl gydymo lansoprazoliu gali šiek tiek padidėti virškinimo trakto infekcijų tokiomis bakterijomis, kaip *Salmonella* ir *Campylobacter*, rizika.

Sergant skrandžio ir dvylikapirštės žarnos opomis reikia atsižvelgti į tai, kad etiologiniu veiksniu gali būti *H. pylori* infekcija.

Jei *H. pylori* gydyti naudojama lansoprazolio kombinacija su antibiotikais, būtina taip pat laikytis antibiotikų vartojimo instrukcijos.

Kadangi nepakanka duomenų apie pacientų saugumą taikant palaikomąjį gydymą ilgiau negu 1 metus, todėl šiems ligoniams reguliariai turi būti peržiūrimas gydymas ir įvertinamos rizikos bei nauda (žiūrėkite „5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys“).

Jei ilgą laiką (> 1 metų) vartojant preparatą atsiranda regėjimo sutrikimai, būtina oftalmologo konsultacija.

Pacientams su retomis paveldimomis ligomis, tokiomis kaip fruktozės netoleravimas, gliukozės galaktozės malabsorbcijos sindromas ar sacharozės -zomaltazės nepakankamumas nereikėtų skirti šio preparato.

4.5. Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vaistai, susiję su citochromu P450

Kadangi lansoprazolį metabolizuoja vaistus metabolizuojanti su citochromu P450 (CYP2C19 ir CYP3A4) susijusi fermentų sistema, galima sąveika su vaistais, kuriuos metabolizuoja ši fermentų sistema.

Kitų vaistų poveikis lansoprazoliui

Vaistai, kurie slopina CYP2C19

Vaistai, kurie slopina CYP2C19 gali padidinti lansoprazolio koncentraciją plazmoje. CYP2C19 inhibitorius fluvoksaminas padidina lansoprazolio koncentraciją plazmoje iki 4 kartų.

Vaistai, kurie slopina CYP3A4

Vaistai, slopinantys CYP3A4, tokie kaip ketokonazolis, itrakonazolis, proteazių inhibitoriai, makrolidai ir kiti gali padidinti lansoprazolio koncentraciją plazmoje.

Lansoprazolio poveikis kitiems vaistams

Ketokonazolis ir itrakonazolis

Esant skrandžio rūgštims padidėja ketokonazolio ir itrakonazolio absorbcija virškinimo trakte. Vartojant lansoprazolį, gali susidaryti subterapinės ketokonazolio ir itrakonazolio koncentracijos, todėl reikia vengti kombinacijų. Toks efektas gali atsirasti ir tuomet, kai lansoprazolis kombinuojamas su kitais vaistais, kurių absorbcija priklauso nuo pH.

Digoksinas

Kartu skiriant lansoprazolį su digoksinu gali padidėti digoksino koncentracija plazmoje. Todėl gydant pacientus digoksinu reikia sekti jo koncentraciją plazmoje ir esant reikalui digoksino dozė turi būti koreguojama.

Vaistai metabolizuojami CYP3A4

Lansoprazolis gali prisidedanti prie CYP3A4 metabolizuojamų preparatų koncentracijos padidėjimo plazmoje. Patariama atsargiai kombinuoti lansoprazolį su šio fermento metabolizuojamais vaistais.

Takrolimas

Kartu skiriamas lansoprazolis padidina takrolimo (CYP3A ir P-gp substrato) koncentraciją plazmoje. Lansoprazolio poveikyje iki 81 % padidėja takrolimo veikimas. Pradedant ir baigiant kartu taikomą gydymą lansoprazoliu patartina sekti takrolimo koncentraciją plazmoje.

Karbamazepinai

Patariama atsargiai skirti karbamazepino (CYP3A substratas) ir lansoprazolio kombinaciją. Vartojant šią kombinaciją gali padidėti karbamazepino koncentracija ir sumažėti lansoprazolio koncentracija.

Fenitoinas

Tyrimai parodė, kad fenitoino (CYP2C19 ir CYP2C9 substratas) dozę gali tekti mažinti, kai jis skiriamas kartus su lansoprazoliu. Pradedant ir baigiant gydymą lansoprazoliu patariama būti atsargiems ir sekti fenitoino koncentraciją plazmoje.

Varfarinas

Pradedant ir baigiant pacientų, kuriems paskirtas varfarinas, gydymą lansoprazoliu patiriamas atsargumas ir dažnesnė kontrolė.

Teofilinas

Lansoprazolis 14 % sumažina teofilino koncentraciją plazmoje. Individualiai kai kuriems pacientams sumažėjimas gali būti kliniškai reikšmingas. Patariama atsargiai skirti šių vaistų kombinaciją.

Kliniškai reikšminga lansoprazolio sąveika su nesteroidiniais priešuždegiminiais vaistais ar diazepamu nebuvo stebėta, nors formalių lansoprazolio ir NSPUP sąveikos tyrimų nebuvo.

Antacidai ir sukralfatas gali sumažinti lansoprazolio bioprieinamumą. Todėl lansoprazolį reikėtų vartoti bent valandą prieš vartojant šiuos vaistus ar juos pavartojus.

Buvo pastebėta, kad lansoprazolis slopina baltymą nešėją P-glikoproteiną (Pgp) *in vitro*. Todėl negalima paneigti prielaidos, kad lansoprazolis, veikdamas šio baltymo transportą, duoda pradžią tokių P-gp substratų, kaip digoksinas, koncentracijos plazmoje padidėjimui.

Kadangi lansoprazolio poveikis kitų vaistų metabolizmui nėra pakankamai ištirtas, reikia atsargiai kombinuoti lansoprazolį su vaistais, kurių terapinis indeksas siauras.

Toliau pateiktos iki šiol žinomos lansoprazolio sąveikos su vienu/dviem priešbakteriniam gydymui vartojamais antibiotikais:

Kartu skiriami medicininiai produktai	Dozavimas ir kombinacijos skyrimo trukmė	Poveikis*
lansoprazolis + klaritromycinas	30 mg + 500 mg 3 kartus per dieną 5 dienas	Klaritromicino metabolito koncentracija plazmoje padidėja 16 %; lansoprazolio bioprieinamumas padidėja nuo 19 % iki 32 %
lansoprazolis + amoksicilinas	30 mg + 1000 mg 3 kartus per dieną 5 dienas	Sulėtina amoksicilino išsavinimą
lansoprazolis + metronidazolis	Iki šiol neištirtas	

lansoprazolis + klaritromicinas + amokscilinas	30 mg + 500 mg + 1000 mg du kartus per dieną 5 dienas	Padidina lansoprazolio bioprieinamumą ir pusiau skilimo periodą iki 30 %; padidina klaritromicino metabolito koncentraciją plazmoje 30 %
---	---	--

*Manoma, kad klaritromicino poveikis lansoprazolio farmakokinetikai priklauso nuo paciento CYP2C19 genotipo. Efektais labiau išreikšti tiems, kieno metabolizmas mažiau aktyvus, palyginus su tais, kurių metabolizmas intensyvus.

Maisto vartojimas sumažina lansoprazolio bioprieinamumą; lansoprazolį rekomenduojama vartoti prieš valgį.

4.6. Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Klinikinių duomenų apie lansoprazolio vartojimą nėštumo metu nėra. Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio nėštumo eigai, embriono ar vaisiaus vystymuisi, gimdymui ar postnataliniam vystymuisi neparodė.

Todėl nerekomenduojama vartoti lansoprazolį nėštumo metu.

Nėra žinoma, ar lansoprazolis išskiriamas į motinos pieną. Tyrimai su gyvūnais parodė, kad lansoprazolis išskiriamas į motinos pieną. Sprendimas tęsti ar nutraukti žindymą arba tęsti ar nutraukti gydymą lansoprazoliu turi būti priimtas atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo lansoprazoliu naudą moteriai.

4.7. Poveikis gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus

Gali atsirasti nepageidaujamas poveikis, toks kaip galvos svaigimas ir nuovargis (žiūrėti 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“). Esant tokioms sąlygoms gebėjimas reaguoti gali sumažėti. Į tai reikia atsižvelgti vairuojant ar valdant mechanizmus (žiūrėti 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“).

4.8. Nepageidaujamas poveikis

	Dažni (>1 %)	Nedažni (0,1-1 %)	Reti (0,01-0,1 %)	Labai reti (<0,01 %)
Virškinimo traktas	Pykinimas, viduriavimas, skrandžio skausmai, vidurių užkietėjimas, vėmimas, pilvo pūtimas, dispepsija		Sausumas burnoje ir gerklėje, glositas, stemplės kandidozė, pankreatitas	Kolitas, stomatitas ir juodas liežuvis.
Oda ir plaukai	Ekzema, dilgėlinė ir niežulys.		Petechijos, purpura, nuplikimas, dauginė eritema, Stevens-Johnson sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė.	
Nervų sistema	Galvos skausmai, galvos svaigimas		Nerimas, nemiga, išglebimas, depresija, haliucinacija, sutrikimas, galvos svaigimas ir parestezija, mieguistumas, tremoras	

Kepenys ir inkstai		Padidėja kepenų fermentų koncentracija.	Hepatitis, gelta ir intersticinis nefritas.	
Kraujas			Trombocitopenija, eozinofilija, pancitopenija ir agranulocitozė, anemija, leukopenija.	Agranulocitozė
Širdies-kraujagyslių			Periferinė edema, širdies plakimai ir skausmas krūtinėje	
Raumenų, kaulų ir jungiamojo audinio sutrikimai			Raumenų ir sąnarių skausmai	
Jutimai			Skonio ir regos sutrikimai.	
Endocrininiai sutrikimai				Ginekomastija, galaktorėja.
Bendri	Lėtinis nuovargis		Karščiavimas, hiperhidrozė, bronchų susitraukimas, impotencija ir angioedema	Anafilaksinis šokas, bendras negalavimas
Tyrimai				Padidėjusi cholesterolio ir trigliceridų koncentracija.

4.9. Perdozavimas

Lansoprazolio perdozavimo poveikis žmonėms nėra žinomas (nors panašu, kad toksiškumas nedidelis), todėl negalima pateikti gydymo rekomendacijų. Tyrimų metu buvo skiriamos lansoprazolio paros dozės iki 180 mg, ir nebuvo stebėta reikšmingesnio nepageidaujamo poveikio. Galimi lansoprazolio perdozavimo simptomai pateikti 4.8 skyriuje „Nepageidaujamas poveikis“. Hemo dializė nepašalina žymesnių lansoprazolio kiekių. Jei būtina, rekomenduojamas skrandžio plovimas, anglis ir simptominis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1. Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė: protonų siurblio inhibitoriai, ATC kodas: A02BC03

Lansoprazolis yra skrandžio protonų siurblio inhibitorius. Slopindamas skrandžio parietalinių ląstelių H^+/K^+ ATPazės aktyvumą, jis slopina paskutiniąją skrandžio rūgšties formavimosi stadiją. Slopinimas priklauso nuo dozės ir yra grįžtamas, tai pritaikoma tiek bazinei, tiek stimuliuotai skrandžio rūgšties sekrecijai. Lansoprazolis koncentruojamas parietalinėse ląstelėse ir tampa aktyvus jų rūgštinėje aplinkoje, kur jis reaguoja su H^+/K^+ ATPazės sulfhidriline grupe, sąlygodamas fermento aktyvumo slopinimą.

Poveikis skrandžio rūgšties sekrecijai:

Lansoprazolis yra specifinis parietalinių ląstelių protonų siurblio inhibitorius. Viena 30 mg geriamoji lansoprazolio dozė apie 80 % slopina pentagastrino stimuliuojamą skrandžio rūgšties sekreciją. Skiriam

preparatą kasdien septynias dienas pasiekiamas apie 90 % skrandžio rūgšties slopinimas. Vienkartinė geriamoji 30 mg dozė apie 70 % nuslopina bazinę sekreciją, todėl simptomai pradeda mažėti jau nuo pirmosios dozės. Po 8 dienų vartojimo sumažėjimas yra apie 85 %. Simptomai greitai sumažėja vartojant po 30 mg per dieną, ir dauguma sergančių dvylikapirštės žarnos opa pacientų pasveiksta per 2 savaites, o sergantys skrandžio opa ar refliuks-ezofagitu – per 4 savaites.

5.2. Farmakokinetinės savybės

Absorbicija ir pasiskirstymas:

Skrandžio rūgštis greitai inaktyvuoja lansoprazolį, todėl preparatas skiriamas žarnyno turiniui atsparia danga dengtomis granulėmis želatinos kapsulėse. Absorbicija dvylikapirštėje žarnoje greita, ir maksimali koncentracija plazmoje pasiekama per 1,5-2 valandas. Vienos 30 mg paros dozės ir kartotinių dienos dozių bioprieinamumas yra 80-90 %. Maistas lėtina lansoprazolio absorbiciją ir mažina jo bioprieinamumą (AUC) apytikriai 25 %. Antacidai ir sukralfatas gali sumažinti lansoprazolio bioprieinamumą. Plazmos baltymai suriša apie 95 % lansoprazolio, tačiau tai nedaro žymesnės įtakos kitiems baltymų surišamiems vaistams.

Metabolizmas ir šalinimas:

Lansoprazolio metabolizmas katalizuojamas daugiausia fermento CYP2C19. Fermentas CYP3A4 taip pat dalyvauja metabolizme. CYP2C19 yra genetinio polimorfizmo objektas ir 2-6% populiacijos, vadinami silpni metabolizuotojai (SM), yra homozigotiniai CYP2C19 mutantinei alelei ir todėl jų fermento CYP2C19 funkcija nepakankama. Lansoprazolio poveikis SM yra keletą kartų didesnis, negu asmenims su intensyviu metabolizmu (IM)

Lansoprazolio išskyrimo pusperiodis 1,0 – 2,0 valandos. Gydomo metu pusiau išskyrimo pusperiodis nesikeičia. Vienos lansoprazolio dozės slopinantis poveikis tęsiasi daugiau kaip 24 valandas. Kadangi lansoprazolis aktyvuojamas parietalinėse ląstelėse, jo koncentracija plazmoje nesusijusi su skrandžio rūgšties slopinimu. Lansoprazolis metabolizuojamas daugiausia kepenyse. Plazmoje identifikuoti trys metabolitai: sulfonas, 5-hidroksilansoprazolis ir sulfidas. Šie metabolitai nedaro ryškesnės įtakos rūgšties sekrecijai. Apie 15-50 % metabolitų pašalinama su šlapimu, likusieji – su išmatomis. Šlapime identifikuoti trys metabolitai: 5-hidroksisulfonas, 5-hidroksisulfidas ir 5-hidroksilansoprazolis. Sergantiems ciroze pacientams lansoprazolio AUC žymiai padidėjęs, ir išskyrimo pusperiodis pailgėjęs, tačiau nebuvo aptikta jokių lansoprazolio susikaupimo pėdsakų. Esant inkstų nepakankamumui, lansoprazolio bioprieinamumas ryškiau nekinta. Pagyvenusiems žmonėms lansoprazolio šalinimas nežymiai sulėtėja.

5.3. Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastinių ikiklinikinių farmakologinių saugumo, toksinio kartotinių dozių poveikio, toksinio poveikio dauginimosi funkcijai ir genotoksinio poveikio tyrimų duomenimis, specifinio pavojaus žmogui preparatas nekelia.

Dviejuose kancerogeniškumo tyrimuose su žiurkėmis lansoprazolis sukeldavo priklausančią nuo dozės skrandžio ECL ląstelių hiperplaziją ir ECL ląstelių karcinoidus, susijusius su hipergastinemija dėl rūgšties sekrecijos slopinimo ir tinklainės atrofijos. Tinklainės atrofija atsiranda ne anksčiau kaip po 18 mėnesių gydymo. Beždžionėms, šunims ir pelėms tai nestebima. Pelėms išsivysto nuo dozės priklausanti ECL ląstelių hiperplazija, taip pat ir kepenų navikai bei sklaidės tinklo adenomos. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma.

Kancerogeninio potencialo tyrimai rodo, kad gydymą lansoprazoliu galima sieti su Leydigo ląstelių hiperplazija ir gerybiniais Leydigo ląstelių navikais žiurkėms.

Tyrimuose su žiurkėmis buvo aptikta žarnyno metaplazija. Šių radinių klinikinė reikšmė nežinoma.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1. Pagalbinių medžiagų sąrašas

Cukriniai branduoliai (sacharozė ir kukurūzų krakmolos)
Natrio laurilsulfatas
Megluminas
Manitolis
Hipromeliozė
Makrogolis 6000
Talkas
Polisorbatas 80
Titano dioksidas (E 171)
Metakrilato rūgšties ir etilakrilato 1:1 kopolimero 30 % dispersija

Kapsulės kiautas :

Želatina
Titano dioksidas (E 171)

Lansoprazolio 15 mg priedas:
Chinolino geltonasis (E 104)

[Pildyti savo šalies kalba]

6.2. Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai

6.3. Tinkamumo laikas

3 metai

6.4. Specialios laikymo sąlygos

Saugoti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.
Kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės, laikyti gamintojo pakuotėje.

6.5. Pakuotė ir jos turinys

Aliuminis/Aliuminio plokštelė (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazolis 15 mg:

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

Lansoprazolis 30 mg:

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

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

[Pildyti savo šalies kalba]

6.6. Vartojimo ir darbo su vaistiniu preparatu instrukcija

Specialių reikalavimų nėra.

[Pildyti savo šalies kalba]

7. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJAS

[Pildyti savo šalies kalba]

8. REGISTRAVIMO LIUDIJIMO NUMERIS

[Pildyti savo šalies kalba]

9. PIRMOJO REGISTRAVIMO ARBA PERREGISTRAVIMO DATA

[Pildyti savo šalies kalba]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA