

I. PIELIKUMS

**ZĀĻU NOSAUKUMI, FARMACEITISKĀS FORMAS, STIPRUMS, LIETOŠANAS VEIDS,
PIETEIKUMA IESNIEDZĒJS UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU ĪPAŠNIEKI
DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Pieteikuma iesniedzējs</u>	<u>Piešķirtais nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Farmaceutiskā forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Austrija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – cietas kapsulas	15 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
			Lansohexal 30 mg - cietas kapsulas	30 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Dānija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Vācija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - cietas kapsulas	15 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
			Lansohexal 30 mg - cietas kapsulas	30 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Somija	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
Zviedrija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai
			Lansocid	30 mg	Zarnās šķīstošās cietās kapsulas	Iekšķīgai lietošanai

II. PIELIKUMS

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (EMA)**

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS PAR LANSOPRAZOL HEXAL 15 mg, 30 mg KUNĢĪ NEŠĶĪSTOŠĀ, CIETĀM KAPSULĀM (skatīt I. pielikumu)

Lansoprazol 15 mg un 30 mg kuņģī nešķīstošās cietās kapsulas tika nodotas pārskatīšanai arbitrāžā saskaņā ar Padomes Direktīvas 2001/83/EK 29. pantu ar papildinājumiem, pēc tam, kad Vācija izteica bažas savstarpējās atzīšanas procedūras laikā, kurā Somija bija atskaites dalībvalsts lomā. References zāļu apraksts Vācijā neietver indikācijas attiecībā uz vienlaicīgu nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu, kā arī uz šo savienojumu izsaukto kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu profilaksi un ārstēšanu.

- Labdabīgas kuņģa čūlas un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana, kas saistīta ar pretiekaisuma pretsāpju līdzekļu lietošanu pacientiem, kam nepieciešama nepārtraukta ārstēšana ar pretiekaisuma pretsāpju līdzekļiem.

Kuņģa skābe ir galvenais faktors gastroduodenālo čūlu izcelsmē. Ir parādīts, ka skābes nomākšana efektīvi sadziedē nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu izraisītās čūlas. Pacientiem, kas turpina lietot nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, sadzīšana ir aizkavēta.

Agrawal et al veica dubultaklu randomizētu klīnisko pētījumu ar kontroli, kas aptvēra 353 pacientus ar kuņģa čūlu, kuri turpināja saņemt stabilas nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu devas. Pacientus randomizēja, lai ārstētu ar ranitidīnu 150 mg devā divreiz dienā vai ar lansoprazolu, 15 vai 30 mg reizi dienā, 8 nedēļas ilgā kursā. Dzīšanu novērtēja endoskopiski pēc 4 un 8 nedēļām. Pēc 8 nedēļu ilgas ārstēšanas sadzīšanu novēroja 61 (53%) no 115, 81 (69%) no 118 un 85 (73%) no 117 pacientiem, kas saņēma, attiecīgi, ranitidīnu, lansoprazolu 15 mg devā un lansoprazolu 30 mg devā ($P < 0,05$ ranitidīnam pret abām lansoprazola devām). Pēc 4 nedēļām attiecīgā sadzīšanas pakāpe bija 30%, 47% un 57%. Divpadsmitpirkstu zarnas čūlām ($n=46$) sadzīšanas pakāpe pēc 8 nedēļām trijās ārstēšanas grupās bija starp 81% un 93%. Abās grupās bija salīdzināmi nekaitīguma rādītāji. *Matsukawa et al* nekontrolētā pētījumā novērtēja lansoprazola efektivitāti 15 mg un 30 mg devā pie 47 pacientiem ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu izraisītām gastroduodenālām čūlām. Pacientus ar divpadsmitpirkstu zarnas čūlām ($n=3$) ārstēja 6 nedēļas, bet pacientus ar kuņģa čūlu ($n=42$) vai vairākām čūlām ($n=5$) – 8 nedēļas. Kopējais sadzīšanas rādītājs pēc *Sakitas* klasifikācijas bija 95%. Labas sadzīšanas rādītājs S2 bija 35%. *Campbell et al* novērtēja iepriekšējas *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcijas ārstēšanas ietekmi uz kuņģa čūlas sadzīšanas rādītājiem pacientiem, kas saņēma nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus un antisekretorus medikamentus, apvienojot divu identisku dubultaklu randomizētu klīnisko pētījumu ar kontroli analīzes datus, kuros lansoprazols tika salīdzināts ar ranitidīnu. Kopā pētījumos tika iesaistīti 692 pacienti. Vienkāršas sadzīšanas rādītāji (neatkarīgi no *H. pylori* stāvokļa) pēc 8 nedēļām bija, attiecīgi, 66%, 74% un 50% lansoprazola 15 mg devas, 30 mg devas un ranitidīna grupai; ($P < 0,001$). Pacientiem ar *H. pylori* infekciju, kas saņēma nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, kuņģa čūlas sadzīšana tika nozīmīgi pastiprināta ar antisekretoro līdzekli (70% pret 61%, $P < 0,05$). Pētījumā, kas publicēts kā kopsavilkums (*Goldstein et al*), sadzīšanas rādītāji 8. nedēļā bija 64% un 76%, attiecīgi, 15 mg un 30 mg devai. 4. nedēļā sadzīšanas rādītāji bija 44% un 51%, attiecīgi, 15 mg devai.

Protonu sūkņa inhibitorus galvenokārt metabolizē citohroma P450 izoforma *CYP2C19*. Visiem trim līdzekļiem ir ļoti ierobežots potenciāls mijiedarbībai ar citiem līdzekļiem *CYP* līmenī (*Unge and Andersson 1997*). Nav izteiktas domas par mijiedarbību ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem.

- Kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas profilakse saistībā ar pretiekaisuma līdzekļu lietošanu un simptomu atvieglošana pacientiem, kam nepieciešama nepārtraukta pretiekaisuma terapija.

Ir iesniegti trīs publicētie raksti par klīniskajiem pierādījumiem ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem saistītu čūlu profilaksei. *Lai et al* pētīja 123 pacientus ar kuņģa čūlas komplikācijām saistībā ar zemas aspirīna devas lietošanu un *H. pylori* infekciju. Pēc sekmīgas čūlu sadziedēšanas un *H. pylori*

iznīcināšanas pacientus randomizēja 12 mēnešu ilgai ārstēšanai ar 30 mg lielu lansoprazola devu vai placebo, papildus 100 mg lielai aspirīna ikdienas devai. Primārais galapunkts bija čūlas komplikāciju recidīvs. Apsekošanas laikā 9 no 61 pacienta (14,8%) placebo grupā bija čūlas recidīvs. Pretstatā tam, lansoprazola grupā recidīvs bija 1 no 62 pacientiem (1,6%) (P=0,008). *Graham et al* veica perspektīvu dubultaklu randomizētu pētījumu ar kontroli, iesaistot 537 pacientus bez *H. pylori* infekcijas, kas bija ilgstoši lietojuši nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus un kuriem bija endoskopiski dokumentēta kuņģa čūla. Pacientus randomizēja, lai 12 nedēļas ievadītu placebo, mizoprostolu vai lansoprazolu 15 mg un 30 mg lielā devā. Čūlas stāvokli noteica ar endoskopiju pēc 4, 8 un 12 nedēļām. Pēc 12 nedēļām pacienti bez kuņģa čūlas sastādīja 51%, 93%, 80% un 82%, attiecīgi, no placebo, mizoprostola, lansoprazola 15 mg un lansoprazola 30 mg grupas. Lansoprazola grupu pacienti lietoja ievērojami mazāk antacīdus līdzekļus nekā mizoprostola un placebo grupas pacienti. Pacienti lansoprazola grupās, salīdzinot ar mizoprostola grupas pacientiem, tika ievērojami mazāk novērotas sāpes vēderā. *Lai et al* pētīja 43 pacientus, kam bija kuņģa čūla un ārstēšanas laikā ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem konstatēta *H. pylori* infekcija. Pacienti saņēma infekcijas iznīcināšanas terapiju, kam sekoja 4 nedēļas ilga ārstēšana ar lansoprazolu 30 mg devā. Pacienti ar izārstētu čūlu un iznīcinātu *H. pylori* infekciju tika randomizēti un saņēma 750 mg naproksēna dienā un randomizēti saņēma 30 mg lansoprazola vai netika ārstēti 8 nedēļas. Primārais galapunkts bija simptomātisku un komplikētu čūlu recidīvs 8 nedēļu ilgā laika posmā. Pēc 8 nedēļām veica arī endoskopiju. Pēc 8 nedēļām kopējā simptomātisku un komplikētu gastroduodenālu čūlu daļa lansoprazola grupā bija 4,5% un neārstēto pacientu grupā - 42,9%. (P=0.0025).

Ieguvuma/riska apsvērumi

Pieteicēja iesniegtie bibliogrāfiskie dati parāda, ka pacientiem, kas turpina saņemt nesteroīdos pretiekaisuma līdzekļus, lansoprazols kuņģa čūlu ārstēšanā ir efektīvāks par H₂-receptoru antagonistu un sadzīšanas rādītāji ir apmierinoši, lai gan nedaudz zemāki kā omeprazolam. Par duodenālās čūlas sadziedēšanas rādītājiem ir maz datu, tomēr ir zināms, ka duodenālās čūlas pēc skābes nomākšanas visumā dzīst labāk par kuņģa čūlām. Ierobežotie dati par lansoprazolu apstiprina minēto. Nav veikti formāli pētījumi par lansoprazola mijiedarbību ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem. Vairāki klīniskie pētījumi, kā arī plašā klīniskā pieredze nav parādījusi, ka pastāv mijiedarbība starp lansoprazolu un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem, kad tos lieto kopā. Bez tam, ar omeprazolu un vairākiem nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem veiktos mijiedarbības pētījumos netika konstatēta mijiedarbība. Formālu mijiedarbības pētījumu trūkums ir adekvāti jāatspoguļo zāļu aprakstā.

Iesniegtie bibliogrāfiskie dati pamato indikācijas:

- ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu saistītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlas pacientiem, kam ir nepieciešama nepārtraukta ārstēšana ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem;
- ar nesteroīdo pretiekaisuma līdzekļu lietošanu saistītu kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnas čūlu riska profilakse pacientiem, kam ir nepieciešama nepārtraukta ārstēšana ar nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem;

Tomēr indikācija, kas ietver simptomu atvieglošanu šajā populācijā, nav pietiekami pamatota. Salīdzinot ar placebo, lansoprazols vienā pētījumā tikai samazināja vajadzību pēc antacīdiem līdzekļiem, bet nozīmīga atšķirība attiecībā pret simptomiem neparādījās.

Tāpēc piedāvātajām indikācijām Lansoprazol HEXAL 15 mg un 30 mg ieguvuma/riska profils var tikt uzskatīts par labvēlīgu.

PAMATS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM

Ievērojot to, ka:

- pārskatīšanas apjoms paredzēja vienošanos par zāļu aprakstu, ņemot vērā indikāciju;
- zāļu apraksts, ko piedāvāja pieteicējs, tika izvērtēts, pamatojoties uz dokumentāciju, kas tika iesniegta, un zinātnisko apspriešanu komitejā.

CHMP ir ieteikusi izsniegt reģistrācijas apliecības ar izmaiņām zāļu aprakstā, kā tas redzams zāļu aprakstā Lansoprazol HEXAL un ar to saistīto citu nosaukumu zālēm (skatīt I. pielikumu).

PIELIKUMS III

LABOTS ZĀĻU APRAKSTS ATSAUCES DALĪBVALSTS

Piezīme: Šis SPC tika pievienots kā Komisijas direktīvas pielikums atsaucei uz 29 pantu attiecībā uz lansoprazols saturošām zālēm. Tolaik šis teksts bija spēkā.

Pēc Komisijas lēmuma dalībvalstu kompetentās iestādes atjauninās produkta informāciju pēc vajadzības. Tādēļ šim SPC nav obligāti jāatspoguļo pašreizējais teksts.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lansoprazole® un citi nosaukumi (skat. Pielikumu I), 15 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas
Lansoprazole® un citi nosaukumi (skat. Pielikumu I), 30 mg zarnās šķīstošās cietās kapsulas

[Skat. Pielikumu I - tiks ierakstīts vietēji]

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra cietā kapsula satur 15 mg vai 30 mg lansoprazolu (*lansoprazolum*).

[Tiks ierakstīts vietēji]

Palīgvielas skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās cietās kapsulas

15 mg:

Necaurspīdīgas, dzeltenas želatīna kapsulas, kas satur granulas, ar zarnās šķīstošu apvalku

30 mg:

Necaurspīdīgas, baltas želatīna kapsulas, kas satur granulas, ar zarnās šķīstošu apvalku

[Tiks ierakstīts vietēji]

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas un kuņģa čūlas ārstēšana, kam apstiprinājums veikts ar endoskopiju vai rentgenogrāfiju.
- Refluksa ezofagīta ārstēšana.
- Refluksa ezofagīta ilgtermiņa profilakse.
- Zolindžera - Elisona sindroms.
- Nesteroīdu pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanas izraisītas labdabīgas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnu čūlas ārstēšana pacientiem, kam nepieciešama ilglaicīga ārstēšana ar NPL.
- Nesteroīdu pretiekaisuma līdzekļu (NPL) lietošanas izraisītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnu čūlas profilakse pacientiem, kas pakļauti ilglaicīgas ārstēšanas riskam ar NPL.

4.2. Devas un lietošanas veids

Divpadsmitpirkstu zarnas čūlas ārstēšana:

Ieteicamā deva ir 30 mg vienreiz dienā - 2 nedēļas. Ja pacienta čūla šajā laikā nav pilnībā sadzījusī, medikamenta lietošana ar tādu pašu devu ir jāturpina vēl 2 nedēļas.

Kuņģa čūlas ārstēšana:

Ieteicamā deva ir 30 mg vienreiz dienā - 4 nedēļas. Čūla parasti sadzīst 4 nedēļu laikā, bet ja pacienta čūla šajā laikā nav pilnībā sadzījusī, medikamenta lietošana ar tādu pašu devu ir jāturpina vēl 4 nedēļas.

Refluksa ezofagīta ārstēšana:

Ieteicamā Lansoprazola deva ir 30 mg vienreiz dienā - 4 nedēļas. Ja pacients šajā laikā nav pilnībā izārstēts, ārstēšanu ar tādu pašu devu var turpināt vēl 4 nedēļas.

Refluksa ezofagīta profilakse:

15 mg vienreiz dienā. Ja nepieciešams, devu var palielināt līdz 30 mg dienā.

Zolindžera - Elisona sindroms:

Ieteicamā sākuma deva ir 60 mg vienreiz dienā. Devas daudzums ir jāpielāgo individuāli un ārstēšana ir jāturpina, cik ilgi vien nepieciešams. Devu var palielināt līdz 180 mg dienā. Ja dienas deva pārsniedz 120 mg, to ir jāsamazina uz pusi.

Labdabīgas, NPL izraisītas, kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnu čūlas:

30 mg vienreiz dienā - 4 nedēļas. Ja pacienta čūla šajā laikā nav pilnībā sadzijusi, ārstēšanu ar tādu pašu devu var tikt turpināt vēl 4 nedēļas. Riska pacientiem vai pacientiem, kuriem čūlas ir grūti dzīstošas, ārstēšanas laiks var būt ilgāks un/vai var lietot lielāku devu.

NPL izraisītas kuņģa un divpadsmitpirkstu zarnu čūlas profilakse pacientiem, kam nepieciešama ilglaicīga ārstēšana ar NPL:

15 mg vienreiz dienā. Jā ārstēšana nesniedz rezultātus, lietot 30 mg vienreiz dienā.

Simptomātiskā gastroezofegālā refluksa (atviļņa) slimība:

Ieteicamā deva ir 15 mg vai 30 mg vienreiz dienā. Simptomu mazināšanās tiek panākta ātri. Iespējams, ka jāpielāgo individuālā deva. Ja simptomu mazināšanās 4 nedēļu laikā ar 30 mg lielu dienas devu nenotiek, ieteicamas tālākas pārbaudes.

Aknu vai nieru darbības traucējumi:

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devu nav jāmaina. Tomēr, šiem pacientiem 30 mg ikdienas devu pārsniegt nedrīkst. Uzmanīgi jānovēro lansoprazola lietošana pacientiem, kuriem ir aknu darbības traucējumi vieglā vai mērenā pakāpē. Pacientiem ar vieglas pakāpes traucējumiem deva nedrīkst pārsniegt 30 mg dienā, bet pacientiem ar mēreniem aknu darbības traucējumiem deva ir jāierobežo līdz 15 mg dienā. Datu trūkuma dēļ, pacientus ar ļoti smagiem aknu darbības traucējumiem ar Lansoprazolu ārstēt nedrīkst (skat. 4.4. sadaļu - „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”).

Bērni:

Tā kā drošība un efektivitāte šai grupai nav noteikta, lansoprazolu bērniem lietot nav ieteicams.

Gados veci pacienti: Gados veciem pacientiem, lansoprazola palēninātas eliminācijas dēļ, devai ir jābūt 15-30 mg, un to ir jāpielāgo individuālajām prasībām. Ikdienas deva gados vecākiem pacientiem nedrīkst pārsniegt 30 mg.

Kapsulas ir jānorij veselas, uzdzerot šķidrumu. Kapsulas atļauts iztukšot, bet to sastāvdaļas nedrīkst košļāt vai samalt. Pārtikas ieņemšana kopā ar zālēm palēnina un samazina lansoprazola absorbciju. Šo zāļu iedarbība ir visefektīvākā, ja tās lieto tukšā dūšā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret lansoprazolu vai pret jebkuru no palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Gastrodedonālo čūlu un refluksa ezofagīta diagnozi ir jāapstiprina ar endoskopiju vai citiem piemērotiem diagnostikas veidiem. Refluksa ezofagīts var nečūlot un/vai vizuāli bojājumi var nebūt novērojami, tāpēc dažos gadījumos ar endoskopiju diagnozes noteikšanai nepietiek.

Pirms lansoprazola lietošanas ir jāpārlicinās par ļaundabīga kuņģa audzēja neesamību, jo lansoprazols var maskēt simptomus un aizkavēt diagnozes noteikšanu.

Pacientiem, kuri cieš no smagiem aknu darbības traucējumiem, lansoprazolu ir jālieto piesardzīgi. (Skat. sadaļu „Devas un lietošanas veids”)

Lansoprazolam ir līdzīgs iedarbības veids kā omeprazolam un abi paaugstina kuņģa pH; sekojošais apgalvojums tiek sniegts, balstoties uz analogiju ar omeprazolu. Lansoprazola iedarbības rezultātā samazinātais kuņģa skābums palielina kuņģī parasti sastopamo baktēriju daudzumu kuņģa-zarnu traktā. Ārstēšana ar lansoprazolu var palielināt kuņģa-zarnu infekciju risku, to skaitā inficēšanos ar salmonellu un *Campylobacter*.

Pacientiem, kuri slimo ar gastrodedonālām čūlām, ir jāņem vērā likumsakarīgi iespējama infekcija ar *Helicobacter pylori*.

Ja lansoprazols tiek lietots *Helicobacter pylori* eradikācijas terapijā kopā ar antibiotikām, sekot arī antibiotiku lietošanas instrukcijām.

Nepilnīgās drošības informācijas dēļ par pacientiem, kuru aprūpei zāles tiek lietotas ilgāk par 1 gadu, ārstniecības kurss ir regulāri jāpārskata un pacientiem jāveic riska novērtējums (skat. sadaļu „5.3 Preklīniskie dati par drošību”)

Ja ilgstošas lietošanas rezultātā (> 1 gadu) novērojami redzes traucējumi, jākonsultējas pie oftalmologa.

Pacienti, kuriem ir iedzimta fruktozes nepanesamība, glikozes-galaktozes malabsorbcija vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamība, šo medikamentu lietot nedrīkst.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāles, kas saistītas ar citohromu P450

Lansoprazolam metabolizējoties zāļu biotransformācijas enzīmu sistēmā saistībā ar citohromu P450 (CYP2C19 un CYP3A4), ir iespējama mijiedarbība ar zālēm, kas metabolizējas ar tās pašas enzīmu sistēmas palīdzību.

Citu zāļu iedarbība uz lansoprazolu

Zāles, kas nomāc CYP2C19

Zāles, kas nomāc CYP2C19, var palielināt lansoprazola koncentrāciju plazmā. Fluvoksamīns, CYP2C19 inhibitori, palielina lansoprazola koncentrāciju plazmā līdz pat 4 reizēm.

Zāles, kas nomāc CYP3A4

Zāles, kas nomāc CYP3A4, piemēram ketokonazols, itrakonozols, proteāzes inhibitori, makrolīdi, u.c. var būtami palielināt lansoprazola koncentrāciju plazmā.

Lansoprazola iedarbība uz citām zālēm

Ketokonazols un itrakonazols

Ketokonazola un itrakonazola absorbciju no kuņģu-zarnu trakta veicina kuņģa skābe. Lansoprazola lietošana var novest pie subterapeutiskām ketokonazola un itrakonazola koncentrācijām, tādējādi no kombinēšanas ir jāizvairās. Šāds efekts var tikt novērots arī, ja lansoprazols tiek kombinēts ar citām zālēm, kuru absorbcija ir atkarīga no pH.

Digoksīns

Lansoprazola un digoksīna vienlaicīga lietošana var novest pie paaugstināta digoksīna līmeņa plazmā. Tādējādi pacientiem, kuri saņem digoksīnu, jākontrolē tā līmenis plazmā un digoksīna deva ir jāpielāgo pēc vajadzības.

Zāles, kuras metabolizē CYP3A4

Lansoprazols var palielināt koncentrāciju plazmā zālēm, kuras metabolizē CYP3A4. Kombinējot lansoprazolu ar zālēm, kuras metabolizē šis enzīms, ir jāievēro piesardzība.

Takrolīms

Vienlaicīga lietošana ar lansoprazolu palielina takrolīma (CYP3A un P-gp substrāts) koncentrāciju plazmā. Lansoprazols palielina takrolīma vidējo līmeni līdz 81%. Uzsākot vai nobeidzot ārstēšanu ar lansoprazolu, ieteicams novērot takrolīma koncentrācija plazmā.

Karbamazepīns

Vienlaicīgi lietojot karbamazepīnu (CYP3A substrāts) un lansoprazolu, jāievēro piesardzība. Zāļu kombinācija var izraisīt palielinātu karbamazepīna koncentrāciju, bet samazinātu lansoprazola koncentrāciju.

Fenitoīns

Pētījumi parāda, ka fenitoīna (CYP2C19 un CYP2C9 substrāts) devu ir jāsamazina, ja to lieto kopā ar lansoprazolu. Uzsākot vai nobeidzot ārstēšanu ar lansoprazolu, ieteicams novērot fenitoīna koncentrācija plazmā.

Varfarīns

Uzsākot vai nobeidzot ārstēšanu ar lansoprazolu pacientiem, kuriem jau notiek ārstēšanu ar varfarīnu, ieteicama biežāka novērošana un piesardzība.

Teofilīns

Lansoprazols samazina teofilīna koncentrāciju plazmā par 14%. Atsevišķos gadījumos pacientiem var novērot klīniski ievērojamu samazinājumu. Jāievēro piesardzība, ja abas zāles tiek kombinētas.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība starp lansoprazolu un nesteroīdiem pretiekaisuma līdzekļiem vai diazepāmu nav novērota. Formāli mijiedarbības pētījumi starp lansoprazolu un NPL nav veikti.

Antacīdi un sukralfāts var samazināt lansoprazola biopieejamību. Tādējādi, lansoprazola deva ir jālieto vismaz stundu agrāk vai vēlāk.

Ir novērots, ka lansoprazols inhibē transporta proteīnu, P-glikoproteīnu (Pgp) *in vitro*. Nevar izslēgt lansoprazola ietekmi uz transportu saistībā ar šo proteīnu, - tiek paaugstinās P-gp substrātu, piemēram digoksīna līmenis plazmā.

Kombinējot lansoprazolu ar zālēm, kam ir šaurs terapeitiskais indekss, ir jāievēro piesardzību, jo lansoprazola efekts uz citu zāļu biotransformāciju nav pilnībā izpētīts.

Ārstniecības procesā, kurā lansoprazolu lietoja kopā ar noteiktām antibiotikām, novērota sekojoša mijiedarbība:

Vienlaicīgi lietoti medikamenti	Deva un kopējās lietošanas ilgums	Efekts*
lansoprazols + klaritromicīns	30 mg + 500 mg 3 reizes/dienā - 5 dienas	Klaritromicīna metabolīta līmenis plazmā palielinājās par 16 %; lansoprazola biopieejamība palielinājās no 19 % līdz 32 %
lansoprazols + amoksicilīns	30 mg + 1000 mg 3 reizes/dienā - 5 dienas	Palēnināta amoksicilīna uzņemšana
lansoprazols + metronidazols	Nav izpētīts	
lansoprazols + klaritromicīns + amoksicilīns	30 mg + 500 mg + 1000 mg divas reizes/dienā - 5 dienas	Lansoprazola biopieejamība un pusperiods palielinājās katrs par 30 %; klaritromicīna metabolīta līmenis plazmā palielinājās par 30 %

*Klaritromicīna efekti uz lansoprazola farmakokinētiku, iespējams, būs atkarīgi no pacienta CYP2C19 genotipa. Slikts metabolizētājs tiks ietekmēts vairāk kā ekstensīvs metabolizētājs.

Pārtikas uzņemšana samazina lansoprazola biopieejamību: ieteicams lietot lansoprazolu pirms ēdienreizēm.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par lansoprazola lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem nenorāda ne tiešu, ne netiešu bīstamību grūtniecībai, embrija/augļa attīstībai, dzemdībām un pēcdzemdību attīstībai.

Tādējādi, lansoprazola lietošana grūtniecības laikā nav ieteicama.

Nav zināms, vai lansoprazols izdalās mātes pienā. Pētījumi ar dzīvniekiem uzrāda lansoprazola izdalīšanos pienā. Pieņemot lēmumu pārtraukt/turpināt zīdīšanu vai pārtraukt/turpināt ārstēšanu ar lansoprazolu, ir jāizsver bērna zīdīšanas labums pret lansoprazola ārstēšanas labumu sievietei.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Var tikt novērotas tādas nevēlamas blakusparādības kā reibonis vai nogurums (skat. sadaļu 4.8 „Nevēlamās blakusparādības”). Šādos apstākļos var būt samazināta reakcijas spēja. Transportlīdzekļu vadīšanā un mehānismu apkalpošanā šo informāciju ir svarīgi ņemt vērā. (skat. sadaļu 4.8 „Nevēlamās blakusparādības”).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

	Bieži(>1%)	Retāk (0,1-1%)	Reti (0,01-0,1%)	Ļoti reti (<0,01%)
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	slikta dūša, caureja, sāpes vēderā, aizcietējumi, vemšana, gāzu uzkrāšanās un dispepsija.		sausa mute vai kakls, glosīts, barības vada kandidoze, pankreatīts	kolīts, stomatīts un melna mēle.
Ādas un matu bojājumi	ekzēma, nātrene un nieze.		punktveida asiņošana, purpura, matu izkrišana, multiformā eritēma, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze.	
Nervu sistēmas traucējumi	galvassāpes, reibonis		nemiens, bezmiegs, snaudulība, depresija, halucinācijas, apjukums, vertigo un parestēzijas, miegainība, trīce.	

Aknu un nieru traucējumi		aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās	hepatīts, dzelte un intersticiāls nefrīts.	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			trombocitopēnija, eozinofīlija, pancitopēnija un agranulocitoze, anēmija, leikopēnija.	agranulocitoze
Sirds funkcijas traucējumi			Perifērā tūska, sirdsklauves un sāpes krūtīs.	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi			Muskuļu un locītavu sāpes	
Maņas orgānu traucējumi			Izmaiņas garšas sajūtā un redzes traucējumi.	
Endokrīnās sistēmas traucējumi				ginekomastija, galaktoreja.
Vispārēji traucējumi	nogurums.		drudzis, hiperhidroze, bronhu spazmas, impotence un angioneirotiskā tūska.	anafilaktiskais šoks, vispārējs vājums
Izmeklējumi				holesterīna un triglicerīdu līmeņa paaugstināšanās.

4.8. Pārdozēšana

Nav informācijas par lansoprazola pārdozēšanas sekām cilvēkiem (akūtajai toksicitātei vajadzētu būt minimālai), tāpēc ārstēšanas instrukcija netiek sniegta. Tomēr lansoprazola ikdienas deva 180 mg apmērā klīnisko pētījumu gaitā nevēlamas blakusparādības neuzrādīja.

Lūdzu skat. 4.8. sadaļu, kur norādīti lansoprazola pārdozēšanas iespējamie simptomi.

No lansoprazola nevar efektīvi atbrīvoties ar hemodialīzi. Ja nepieciešams, jāveic kuņģa iztukšošana, jālieto ogle un tiek ieteikta simptomātiskā terapija.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Protonu sūkņa inhibitori, ATĶ kods: A02BC03.

Lansoprazols ir kuņģa protonu sūkņa inhibitors. Tas kavē kuņģa skābes ražošanu beigu stadijā, nomācot kuņģa parietālo šūnu H^+/K^+ ATF-āzi. Šī kavēšana ir atkarīga no devas, ir atgriezeniska, un efekts izjūtams gan pamata, gan stimulētā kuņģa skābes sekrēcijā. Lansoprazols koncentrējas parietālās šūnās un kļūst aktīvs skābajā vidē, kur tas reaģē ar H^+/K^+ ATF-āzes sulfhidrilu grupu, nomācot enzīma darbību.

Iedarbība uz kuņģa skābes sekrēciju:

Lansoprazols ir specifisks parietālo šūnu protonu sūkņa inhibitors. Viena 30 mg perorāli ieņemtā lansoprazola deva inhibē pentagastrīna stimulēto kuņģa skābes sekrēciju par 80%. Pēc atkārtotas lietošanas septiņas dienas pēc kārtas, tiek sasniegta apmēram 90% kuņģa skābes sekrēcijas inhibīcija. Tāda pati iedarbība ir novērojama uz kuņģa skābes pamata sekrēciju. Viena perorāli ieņemtā 30 mg deva samazina pamata sekrēciju par apmēram 70%, tāpēc pacienta simptomi tiek mazināti jau ar pašu pirmo devu. Pēc atkārtotas lietošanas astoņas dienas pēc kārtas, tiek sasniegts samazinājums 85% apmērā. Strauja simptomu mazināšanās notiek pēc 30 mg dienas devas un vairums divpadsmitpirkstu zarnas čūlas pacientu atlabst 2 nedēļu laikā, bet kuņģa čūlas un refluksa ezofagīta pacienti - 4 nedēļu laikā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija un izplatīšanās:

Lansoprazolu strauji inaktivē kuņģa skābe, tāpēc lansoprazols tiek piedāvāts zarnās šķīstošās apvalkotās granulās, kas ietvertas želatīna kapsulās. Absorbcija divpadsmitpirkstu zarnā ir strauja un maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 1,5-2,0 stundu laikā. Pēc vienas 30 mg devas un atkārtotas ikdienas lietošanas biopieejamība ir 80-90%. Pārtikas ieņemšana palēnina lansoprazola absorbcijas ātrumu un samazina tā biopieejamību par 25%. Antacīdi un sukralfāts var samazināt lansoprazola biopieejamību. Plazmas proteīnu saistīšanās ar lansoprazolu ir apmēram 95%, bet nav atklāts ievērojams efekts uz citām zālēm, kas saistās ar proteīniem.

Metabolisms un eliminācija:

Par lansoprazola biotransformāciju rūpējas galvenokārt enzīms CYP2C19. Taču arī enzīms CYP3A4 piedalās biotransformācijas procesā. CYP2C19 ir pakļauts ģenētiskajam polimorfismam un 2-6% grupas, kas ir neefektīvi metabolizētāji, ir homozigoti mutanta CYP2C19 alēlei un, tādējādi tiem nav funkcionējoša CYP2C19 enzīma. Neefektīviem metabolizētājiem lansoprazola koncentrācija ir septiņas reizes augstāka kā stipriem metabolizētājiem.

Pussabrukšanas periods lansoprazolam ir aptuveni 1,0-2,0 stundas. Ārstēšanas kursa laikā pussabrukšanas perioda izmaiņas nenotiek. Vienai lansoprazola devai ir inhibitora efekts uz kuņģa skābes sekrēciju, kas ilgst vairāk kā 24 stundas. Tā kā lansoprazols tiek aktivizēts parietālās šūnās, koncentrācija plazmā nav saistīta ar kuņģa skābes inhibīciju. Lansoprazols tiek, galvenokārt, metabolizēts aknās. Trīs metabolīti, kas atrodas plazmā ir šādi: sulfons, 5-hidroksilansoprazols un sulfīds. Šiem metabolītiem nav ievērojams efekts uz skābes sekrēciju. Apmēram 15-50% metabolītu tiek sekrēti urīnā, bet atlikums - fekālijās. Trīs metabolīti, kas atrodas urīnā, ir šādi: 5-hidroksisulfons, 5-hidroksisulfīds un 5-hidroksilansoprazols. Pacientiem ar cirozi lansoprazola laukums zem līknes ir būtiski palielināts un pussabrukšanas periods ir paildzināts, bet pazīmes par lansoprazola uzkrāšanos nav novērotas. Lansoprazola biopieejamībai nav būtiskas izmaiņas nieru mazspējas gadījumā. Lansoprazola eliminācija gados vecākiem pacientiem ir nedaudz kavēta.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Preklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošību, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Divos pētījumos par žurku kancerogenitāti lansoprazols izraisīja uz devu attiecināmu enterohromafīnveida šūnu hiperplāziju un enterohromafīnveida šūnu karcinoidus saistībā ar hipergastrinēmiju - skābes sekrēcijas inhibīcijas dēļ, un retinālo atrofiju. Retinālā atrofija notika tikai pēc 18 mēnešu ārstēšanas. Tas netika novērots pērtiķiem, suņiem un pelēm. Pelēm attīstījās uz devu attiecināma kuņģa enterohromafīnveida šūnu hiperplāzija, kā arī audzēji aknās un sēklinieka šūnu adenoma. Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma.

Pētījumi par kancerogēno potenciālu parāda, ka lansoprazola terapija žurkām ir saistīta ar Leidiga šūnu hiperplāziju un labdabīgiem Leidiga šūnu audzējiem.

Pētījumi ar žurkām norāda uz zarnu metaplāziju. Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cukura lodītes (saharoze un kukurūzas ciete)
Nātrija laurilsulfāts
Meglumīns
Mannitols
Hipromelloze
Makrogols 6000
Talks
Polisorbāts 80
Titāna dioksīds (E 171)
metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, 1:1, dispersija 30 %

Kapsulas apvalks:

Želatīns
Titāna dioksīds (E 171)

Lansoprazola 15 mg piedeva:
Hinolīna dzeltenais(E 104).

[Tiks ierakstīts vietēji]

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Alumīnija /alumīnija folijas blisteros (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazols 15 mg:

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

Lansoprazols 30 mg:

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

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

[Tiks ierakstīts vietēji]

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu.

Nav īpašu prasību.

[Tiks ierakstīts vietēji]

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Tiks ierakstīts vietēji]

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

[Tiks ierakstīts vietēji]

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

[Tiks ierakstīts vietēji]

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS