

ANEKS I

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

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Wnioskodawca</u>	<u>Nazwa własna</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Austria	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Dania	-	HEXAL AG	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Niemcy	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Finlandia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
Szwecja	-	HEXAL AG	Lansocid	15 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	30 mg	Kapsułka dojelitowa twarda	Podanie doustne

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO WNIESIENIA POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

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

Lanzoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg w postaci twardych kapsulek dojelitowych, został przedstawiony do oceny zgodnie z postanowieniami art. 29 dyrektywy Rady 2001/83/WE, ze zmianami, po przedstawieniu wątpliwości przez Niemcy podczas procedury wzajemnego uznawania z Finlandią, występującą jako referencyjne Państwo Członkowskie. W charakterystyce produktu referencyjnego w Niemczech nie zawarto wskazań dotyczących jednoczesnego stosowania NLPZ oraz leczenia i prewencji choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy wywołanej przez te związki.

- Leczenie łagodnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej ze stosowaniem przeciwwzapalnych leków przeciwbólowych u pacjentów wymagających stałego leczenia tymi lekami.

Kwas żołądkowy ma kluczowe znaczenie w patogenezie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy; udowodniono, że hamowanie wydzielania kwasu stanowi skuteczne leczenie choroby wrzodowej wywołanej przez NLPZ. W przypadku pacjentów, którzy nadal przyjmują NLPZ, wyleczenie jest opóźnione.

Agrawal i wsp. przeprowadzili badanie randomizowane, kontrolowane, metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 353 pacjentów z chorobą wrzodową żołądka, którzy przyjmowali stałe dawki NLPZ. Pacjenci byli randomizowani do leczenia ranitydyną w dawce 150 mg dwa razy dziennie lub lanzoprazolem w dawce 15 lub 30 mg raz dziennie przez 8 tygodni. Wyleczenie potwierdzono za pomocą endoskopii w tygodniu 4 i 8. Po upływie 8 tygodni leczenia, wyleczenie zaobserwowano u 61 (53 %) ze 115 pacjentów, 81 (69 %) ze 118 oraz 85 (73 %) ze 117 pacjentów otrzymujących odpowiednio ranitydynę, lanzoprazol w dawce 15 mg oraz lanzoprazol w dawce 30 mg ($P < 0,05$ dla ranitydyny w porównaniu z obiema dawkami lanzoprazolu). Po 4 tygodniach wyleczenie zaobserwowano odpowiednio u 30 %, 47 % i 57 % pacjentów. W przypadku choroby wrzodowej dwunastnicy ($n=46$), wyleczonych było 81-93 % pacjentów w 3 grupach po upływie 8 tygodni leczenia. Bezpieczeństwo stosowania było porównywalne we wszystkich grupach. **Matsukawa i wsp.** w niekontrolowanym badaniu poddali ocenie skuteczność lanzoprazolu w dawkach 15 mg i 30 mg, który podawano 47 pacjentom z chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy wywołaną stosowaniem NLPZ. Pacjenci z chorobą wrzodową dwunastnicy ($n=3$) byli leczeni przez 6 tygodni, natomiast pacjenci z chorobą wrzodową żołądka ($n=42$) lub chorobą wrzodową żołądka i dwunastnicy ($n=5$) przez 8 tygodni. Wyleczenie według klasyfikacji Sakitas zaobserwowano u 95 % pacjentów. Współczynnik wyleczenia S2 (pozytywne wyleczenie) wyniósł 35 %. **Campell i wsp.** poddali ocenie wpływ leczenia wstępnego infekcji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na wyleczenie choroby wrzodowej żołądka u pacjentów otrzymujących NLPZ oraz lek przeciwwydzielniczy, w summarycznych analizach dwóch identycznych randomizowanych badań kontrolowanych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, porównujących działanie lanzoprazolu i ranitydyny. Ogółem w badaniach wzięło udział 692 pacjentów. Po upływie 8 tygodni leczenia wyleczenie (niezależnie od stanu infekcji *H. pylori*) zaobserwowano u 66 %, 74 % oraz 50 % pacjentów odpowiednio w grupach przyjmujących lanzoprazol 15 mg, 30 mg oraz ranitydynę; $P < 0,001$). W przypadku pacjentów otrzymujących NLPZ przy infekcji *H. pylori*, wyleczenie choroby wrzodowej żołądka po podaniu leku przeciwwydzielniczego zaobserwowano znacznie częściej (70 % pacjentów w porównaniu z 61 %, $P < 0,05$). W badaniu opublikowanym w formie abstraktu (**Goldstein i wsp.**) wyleczenie miało miejsce u 64 % i 76 % pacjentów otrzymujących dawkę odpowiednio 15 mg i 30 mg, po 8 tygodniach. Po 4 tygodniach wyleczenie zaobserwowano u 44 % i 51 % pacjentów otrzymujących dawkę odpowiednio 15 mg lub 30 mg.

Inhibitory pompy protonowej, omeprazol, lanzoprazol i pantoprazol są metabolizowane głównie przez cytochrom P450 izoforma CYP2C19. Wszystkie trzy mają bardzo ograniczony potencjał, jeśli chodzi o interakcje z lekami na poziomie CYP (**Unge i Andersson 1997**). Interakcje z NLPZ nie były sugerowane.

- Profilaktyka choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związana ze stosowaniem leków przeciwzapalnych i złagodzenie objawów u pacjentów wymagających stałego leczenia przeciwzapalnego

Przedstawiono trzy opublikowane prace na temat dowodów klinicznych dotyczących zapobiegania chorobie wrzodowej spowodowanej stosowaniem NLPZ. **Lai i wsp.** przeprowadzili badanie na 123 pacjentach z powikłaniami choroby wrzodowej związanej ze stosowaniem niewielkich dawek aspiryny, którzy cierpieli na infekcję *H. pylori*. Po wyleczeniu choroby wrzodowej oraz eradykacji *H. pylori*, pacjenci byli randomizowani do leczenia lanzoprazolem 30 mg lub placebo, co stanowiło dodatek do aspiryny 100 mg dziennie przez 12 miesięcy. Pierwotnym punktem końcowym był nawrót powikłań choroby wrzodowej. W okresie kontrolnym, 9/61 pacjentów (14,8 %) w grupie otrzymującej placebo miało nawrót powikłań choroby wrzodowej w porównaniu z 1/62 pacjentów (1,6 %) w grupie otrzymującej lanzoprazol ($P=0,008$). **Graham i wsp.** przeprowadzili prospektywne, randomizowane, badanie kontrolowane, metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 537 pacjentów bez infekcji *H. pylori*, którzy przez długi czas przyjmowali NLPZ, z historią udokumentowanej endoskopowo choroby wrzodowej żołądka. Pacjenci byli randomizowani do grup otrzymujących placebo, mizoprostol lub lanzoprazol 15 mg lub 30 mg przez 12 tygodni. Stan choroby wrzodowej określono endoskopowo po 4, 8 i 12 tygodniach. Przed upływem 12 tygodnia odsetek pacjentów wolnych od choroby wrzodowej żołądka wynosił 51 %, 80 % oraz 82 % w grupach otrzymujących odpowiednio placebo, mizoprostol, lanzoprazol 15 mg oraz lanzoprazol 30 mg. W grupach przyjmujących lanzoprazol zużycie leków neutralizujących kwasy było znacznie niższe w porównaniu z grupami przyjmującymi mizoprostol i placebo. Pacjenci w grupach przyjmujących lanzoprazol zgłaszali znacznie mniej bólów brzucha w porównaniu z pacjentami z grupy przyjmującej mizoprostol. **Lai i wsp.** przeprowadzili badanie na 43 pacjentach, cierpiących na chorobę wrzodową, u których wykryto infekcję *H. pylori*, podczas przyjmowania NLPZ. Pacjenci zostali poddani leczeniu eradykacyjnemu, po czym podawano im lanzoprazol w dawce 30 mg przez 4 tygodnie. Następnie pacjenci z wylezoną chorobą wrzodową i infekcją *H. pylori* otrzymali naproksen w dawce 750 mg dziennie i zostali randomizowani do grupy otrzymującej lanzoprazol w dawce 30 mg lub grupy nie poddawanej leczeniu przez 8 tygodni. Pierwotnym punktem końcowym był nawrót objawów i powikłań choroby wrzodowej w ciągu 8 tygodni. W tygodniu 8 wykonano także endoskopię. Skumulowane objawy i powikłania choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy w tygodniu 8 wystąpiły u 4,5 % pacjentów w grupie otrzymującej lanzoprazol i 42,9 % pacjentów w grupie nie poddawanej żadnemu leczeniu ($P=0,0025$).

Stosunek ryzyka do korzyści

Dane bibliograficzne przedstawione przez wnioskodawcę wykazują, że w przypadku pacjentów, którzy kontynuują przyjmowanie NLPZ, lanzoprazol jest bardziej skuteczny w leczeniu choroby wrzodowej żołądka niż antagonist receptorów H_2 , a współczynniki wyleczenia są do przyjęcia, chociaż nieco niższe niż te przedstawione dla omeprazolu. Istnieje niewiele danych na temat wyleczenia choroby wrzodowej dwunastnicy, wiadomo jednak, że wrzody dwunastnicy leczy się łatwiej niż wrzody żołądka po zahamowaniu działania kwasów żołądkowych. Poparcie stanowią tu ograniczone dane dotyczące lanzoprazolu. Nie przeprowadzono oficjalnych badań dotyczących interakcji z lanzoprazolem i NLPZ. Kilka badań klinicznych oraz duże doświadczenie kliniczne nie wykazują, aby istniały jakiegokolwiek interakcje, gdy lanzoprazol podawany jest razem z NLPZ. Ponadto badania nad interakcjami przeprowadzone na omeprazolu i kilku NLPZ nie wykazały istnienia jakichkolwiek interakcji. Brak oficjalnych badań nad interakcjami z NLPZ należy uwzględnić odpowiednio w charakterystyce produktu leczniczego.

Przedstawione dane bibliograficzne dostarczają dowodów na poparcie następujących wskazań do stosowania:

- leczenie łagodnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej ze stosowaniem NLPZ u pacjentów wymagających stałego leczenia NLPZ;
- profilaktyka łagodnej choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej ze stosowaniem NLPZ u pacjentów obciążonych ryzykiem wymagających stałego leczenia NLPZ.

Jednakże nie ma wystarczających danych, które stanowiłyby poparcie dla wskazania dotyczącego łagodzenia objawów w tej populacji. W porównaniu z placebo, lanzoprazol jedynie zredukował potrzebę stosowania leków neutralizujących działanie kwasów w jednym z badań, jednakże nie wykazano znaczących różnic, jeśli chodzi o same objawy.

Dlatego też stosunek ryzyka do korzyści dla lanzoprazolu HEXAL 15 mg, 30 mg dla proponowanych wskazań do stosowania można uznać za zadowalający.

UZASADNIENIE POPRAWEK DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że:

- zakres procedury przekazania obejmował porozumienie dotyczące charakterystyki produktu leczniczego w zakresie wskazania do stosowania;
- charakterystyka produktu leczniczego proponowana przez wnioskodawcę została poddana ocenie w oparciu o przedstawioną dokumentację oraz ocenę naukową wydaną przez Komitet;

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

ANEKS III

POPRAWIONA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO REFERENCYJNEGO KRAJU CZŁONKOWSKIEGO

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

[Patrz aneks I – do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Każda kapsułka zawiera 15 lub 30 mg lanzoprazolu.

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki dojelitowe twarde

15 mg:

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

30 mg:

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

[Do uzupełnienia na poziomie krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka potwierdzonej za pomocą endoskopii lub badania radiologicznego.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Długotrwała profilaktyka refluksowego zapalenia przełyku.
- Zespół Zollingera-Ellisona.
- Leczenie łagodnych owrzodzeń żołądka i dwunastnicy powstałych w trakcie terapii NLPZ u pacjentów wymagających stałego leczenia NLPZ.
- Profilaktyka wrzodów żołądka i dwunastnicy w trakcie terapii NLPZ u pacjentów z ryzykiem choroby wrzodowej wymagających stałego leczenia NLPZ.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy:

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

Leczenie choroby wrzodowej żołądka:

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

Leczenie refluksowego zapalenia przełyku:

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

Profilaktyka refluksowego zapalenia przełyku:

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

Zespół Zollingera-Ellisona:

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

Leczenie łagodnych wrzodów żołądka i dwunastnicy powstałych w trakcie leczenia NLPZ:

30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie doszło w tym czasie do pełnego wyleczenia, można kontynuować terapię przez następne 4 tygodnie. U pacjentów obciążonych wysokim ryzykiem choroby wrzodowej lub w przypadku trudno gojących się owrzodzeń należy rozważyć przedłużenie terapii i (lub) zwiększenie dawki.

Profilaktyka wrzodów żołądka i dwunastnicy w trakcie terapii NLPZ u pacjentów wymagających stałego leczenia NLPZ:

15 mg raz na dobę. W przypadku niepowodzenia terapii należy zwiększyć dawkę do 30 mg raz na dobę.

Leczenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego:

Zalecana dawka to 15 mg lub 30 mg raz na dobę. W krótkim czasie dochodzi do złagodzenia objawów choroby. Należy rozważyć indywidualne dobranie dawki leku. W przypadku utrzymywania się objawów mimo 4-tygodniowej terapii lekiem w dawce 30 mg na dobę zaleca się przeprowadzenie dalszej diagnostyki.

Zaburzenia czynności wątroby lub nerek:

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

Dzieci:

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

Pacjenci w podeszłym wieku:

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

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na lanzoprazol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz refleksowego zapalenia przełyku powinno być postawione na podstawie wyniku badania endoskopowego lub innych odpowiednich badań.

Ponieważ zapalenie przełyku nie musi powodować owrzodzenia lub innego widocznego uszkodzenia, wykonanie samej gastroskopii może okazać się w niektórych przypadkach niewystarczające.

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

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

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

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

W przypadku stosowania lanzoprazolu w kombinacji z antybiotykami w ramach eradykacji *H. pylori* należy przestrzegać zaleceń dotyczących stosowania tych antybiotyków.

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

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

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

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Leki metabolizowane przez cytochrom P450

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

Działanie innych leków na lanzoprazol

Leki hamujące CYP2C19

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

Leki hamujące CYP3A4

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

Działanie lanzoprazolu na inne leki

Ketokonazol i itraconazol

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

Digoksyna

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

Leki metabolizowane przez CYP3A4

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

Takrolimus

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

Karbamazepina

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

Fenytoina

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

Warfaryna

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

Teofilina

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

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

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

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

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

Dotychczas zaobserwowano następujące interakcje między lansoprazolem i antybiotykami stosowanymi w eradykacji *H. pylori*:

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

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

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

4.6 Ciąża i laktacja

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

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

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

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC03

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

Wpływ na wydzielanie kwasu żołądkowego:

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja:

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

Metabolizm i eliminacja:

Metabolizm lanzoprazolu jest katalizowany głównie przez enzym CYP2C19, częściowo również CYP3A4. CYP2C19 wykazuje genetyczny polimorfizm. Część populacji (2-6%) o słabym metabolizmie (poor metabolisers, PMs) to homozygoty ze zmutowanym allelem CYP2C19 wykazujące

niedobór aktywnego enzymu CYP2C19. Stężenie lanzoprazolu jest u tych osób kilkakrotnie wyższe niż u osób o intensywnym metabolizmie (extensive metabolisers, EMs)

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ziarenka cukru (sacharoza i skrobia kukurydziana)

Laurylosiarczan sodu

Meglumina

Mannitol

Hypromeloza

Makrogol 6000

Talk

Polisorbat 80

Dwutlenek tytanu (E 171)

Kopolimer kwas metakrylowy/ akrylan etylu, 1:1, rozproszenie 30%

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Dwutlenek tytanu (E 171)

Dodatkowo w przypadku lanzoprazolu 15 mg:
Żółcień chinolinowa (E104)

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Lanzoprazol 15 mg:

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

Lanzoprazol 30 mg:

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

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

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

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

[Do uzupełnienia na poziomie lokalnym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO