

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMA FARMACÉUTICA,
DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN, SOLICITANTE, TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN
DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Solicitante</u>	<u>Marca de fantasía</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Austria	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – Cápsulas duras	15 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
			Lansohexal 30 mg – Cápsulas duras	30 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
Dinamarca	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
			Lansoprazol HEXAL	30 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
Alemania	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – Cápsulas duras	15 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
			Lansohexal 30 mg – Cápsulas duras	30 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
Finlandia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
Suecia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral
			Lansocid	30 mg.	Cápsula gastrorresistente	Vía oral

ANEXO II

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN
DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO PRESENTADAS POR LA EMEA**

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, CÁPSULAS GASTRORESISTENTES, DURAS (Véase Anexo I)

El medicamento Lansoprazol HEXAL, en cápsulas gastroresistentes duras de 15 mg. y 30 mg., fue sometido a arbitraje de conformidad con lo dispuesto en el artículo 29 de la Directiva del Consejo 2001/83/CE, modificada, a raíz de la preocupación suscitada por Alemania en el curso de un Procedimiento de Reconocimiento Mutuo, actuando Finlandia como Estado miembro de referencia. El RCP del producto de referencia en Alemania no contiene las indicaciones relativas al uso concomitante de AINEs y al tratamiento y prevención de ulceraciones gástricas y duodenales provocadas por estos compuestos.

- Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales benignas asociadas al uso de analgésicos antiinflamatorios en pacientes que precisan un tratamiento analgésico continuo a base de antiinflamatorios.

El ácido gástrico es esencial en la patogénesis de las úlceras gastroduodenales, y se ha probado que la inhibición del ácido determina una curación efectiva de las úlceras producidas por AINEs. En los pacientes que siguen tomando AINEs la curación se retrasa.

Agrawal y cols. realizaron un estudio RCT doble a ciegas en 353 pacientes con úlcera gástrica y que seguían recibiendo dosis estables de AINEs. Se sometió aleatoriamente a los pacientes a tratamiento bien con ranitidina de 150 mg. dos veces al día o con lansoprazol, de 15 ó 30 mg. una vez al día durante 8 semanas. Se evaluó la curación por endoscopia a las 4 y las 8 semanas. Después de 8 semanas de tratamiento, se observó la curación en 61 (53%) de 115, 81 (69%) de 118, y 85 (73%) de 117 pacientes que recibieron ranitidina, lansoprazol de 15 mg. y lansoprazol de 30 mg., respectivamente ($P < 0.05$ para la ranitidina frente a ambas dosis de lansoprazol). A las 4 semanas, las tasas de curación correspondientes fueron del 30%, 47% y 57%. Para las úlceras duodenales ($n=46$), las tasas de curación fueron del 81 al 93% en la semana 8 en los tres grupos de tratamiento. La seguridad fue comparable entre los grupos. En un estudio no controlado, **Matsukawa y cols.** evaluaron la eficacia del lansoprazol de 15 mg y 30 mg. en 47 pacientes con úlceras gastroduodenales producidas por AINEs. Los pacientes con úlceras duodenales ($n=3$) fueron tratados durante 6 semanas y los pacientes con úlceras gástricas ($n=42$) o úlceras múltiples ($n=5$) durante 8 semanas. La tasa global de curación según la clasificación Salitas fue del 95%. La tasa de curación S2 (curación satisfactoria) fue del 35%. **Campbell y cols.** evaluaron el efecto del pretratamiento de la infección por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) en las tasas de curación de la úlcera gástrica en pacientes que habían recibido AINEs y medicación antisecretora en análisis conjuntos de dos RCT idénticos dobles a ciegas comparativos del lansoprazol y la ranitidina. En total participaron 692 pacientes. Las tasas de curación simples (independientemente del estado del *H. pylori*) fueron a las 8 semanas del 66%, 74% y 50% en los grupos de lansoprazol de 15 mg, 30 mg y de ranitidina, respectivamente; $P < 0.001$). En pacientes que habían recibido AINEs con infección de *H.pylori*, la curación de la úlcera gástrica con un agente antisecretor fue significativamente mayor (70% frente a 61%, $P < 0.05$). En un estudio publicado como resumen (**Goldstein y cols.**), las tasas de curación fueron del 64% y el 76% para las dosis de 15 y 30 mg., respectivamente, en la octava semana. En la cuarta semana, las tasas de curación fueron del 44% y el 51% para las dosis de 15 y 30 mg. respectivamente.

Los inhibidores de la bomba de protones, omeprazol, lansoprazol y pantoprazol son todos metabolizados principalmente por el citocromo P450 isoforme CYP2C19. Los tres tienen un muy limitado potencial de interacciones medicamentosas a nivel del CYP (**Unge y Andersson 1997**). No se ha sugerido interacción con AINEs.

- Profilaxis de las úlceras gástrica y duodenal asociadas al uso de antiinflamatorios y alivio de los síntomas en pacientes que precisan una terapia antiinflamatoria continua.

Se presentan tres estudios publicados sobre la evidencia clínica a favor de la prevención de úlceras de duodeno relacionadas con AINEs. **Lai y cols.** estudiaron a 123 pacientes con complicaciones de úlcera gástrica relacionada con el uso de aspirina en bajas dosis y que resultaron infectados por *H.pylori*. Tras la curación con éxito de las úlceras y la erradicación del *H.pylori*, se sometió aleatoriamente a los pacientes a tratamiento con lansoprazol de 30 mg. o con placebo además de 100 mg. de aspirina diarios durante 12 meses. El punto de referencia primario era la reaparición de las complicaciones de la úlcera. En el curso del seguimiento, 9/61 pacientes (el 14,8%) del grupo placebo registraron una reaparición de las complicaciones de la úlcera, en comparación con 1/62 pacientes (1,6%) en el grupo con lansoprazol (P=0.008). **Graham y cols.** realizaron un RCT prospectivo y doble a ciegas entre 537 pacientes con infección por *H.pylori* que habían usado durante mucho tiempo AINEs, con una historia de úlcera gástrica documentada por endoscopia. Se administró aleatoriamente a los pacientes un placebo, misoprostol o lansoprazol de 15 ó 30 mg. durante 12 semanas. El estado de la úlcera se determinó por endoscopia a las 4, 8 y 12 semanas. En la duodécima semana, los porcentajes de pacientes sin úlcera gástrica fueron del 51%, 93%, 80% y 82% para los grupos placebo, misoprostol, lansoprazol 15 mg y lansoprazol 30 mg, respectivamente. El uso de antiácidos fue significativamente menor entre los pacientes de los grupos de lansoprazol en comparación con los pacientes de los grupos de misoprostol y placebo. Los pacientes de los grupos de lansoprazol tenían un dolor abdominal considerablemente menor en comparación con los del grupo que había recibido misoprostol. **Lai y cols.** estudiaron a 43 pacientes con úlcera péptica y que se infectaron por *H.pylori* mientras tomaban AINEs. Los pacientes recibieron tratamiento de erradicación seguido de lansoprazol de 30 mg. durante cuatro semanas. Los pacientes con úlcera curada y *H.pylori* erradicada recibieron naproxen de 750 mg. a diario y recibieron aleatoriamente además bien lansoprazol de 30 mg. o ningún tratamiento durante 8 semanas. El punto de referencia primario fue la reaparición de úlceras sintomáticas y complicadas durante las ocho semanas. Se realizó una endoscopia a la octava semana. La incidencia acumulada de úlceras sintomáticas y gastroduodenales complicadas a la octava semana fue del 4,5% en el grupo de lansoprazol y del 42,9% en el grupo que no recibió tratamiento (P=0.0025).

Consideraciones relativas al riesgo/beneficio

Los datos bibliográficos presentados por el solicitante muestran que en pacientes que siguen recibiendo medicación AINE, el lansoprazol es más efectivo en la curación de la úlcera gástrica que el antagonista receptor H_2 y que las tasas de curación son aceptables aunque algo menos que las indicadas en relación con omeprazol. Hay escasos datos sobre las tasas de curación de las úlceras duodenales, pero se sabe que en general las úlceras duodenales se curan mejor que las úlceras gástricas tras la supresión de ácidos. Los datos limitados relativos al lansoprazol avalan esta afirmación. No se han realizado estudios formales de interacción con lansoprazol y AINEs. Las pruebas clínicas así como una amplia experiencia clínica no han indicado que existan interacciones cuando se administra lansoprazol con AINEs. Asimismo, los estudios de interacción realizados con omeprazol y varios AINEs no han revelado interacción alguna. La falta de estudios formales sobre la interacción con AINEs ha de reflejarse adecuadamente en el RCP.

Los datos bibliográficos presentados aportan pruebas en favor de las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de las úlceras gástrica y duodenal benignas asociadas a AINEs en pacientes que precisan un tratamiento continuado con AINE.
- Profilaxis de las úlceras gástrica y duodenal benignas asociadas a AINEs en pacientes en riesgo que precisan un tratamiento continuado con AINE.

Sin embargo, una indicación que incluye el alivio de los síntomas en esta población no está suficientemente probada. En comparación con el placebo, el lansoprazol únicamente redujo la necesidad de antiácidos en uno de los estudios, pero no se demostró una diferencia significativa con respecto a los síntomas.

Por consiguiente, el perfil beneficio/riesgo de Lansoprazol HEXAL 15 mg y 30 mg en la indicación propuesta puede considerarse favorable.

MOTIVOS PARA MODIFICAR EL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando:

- Que la remisión se refería a la armonización de los Resúmenes de las Características del Producto con vistas a la indicación,
- que el Resumen de las Características del Producto propuesto por el solicitante ha sido valorado basándose en la documentación remitida y en las conclusiones de la discusión científica del Comité.

el CHMP ha recomendado la concesión de las autorizaciones de comercialización con las modificaciones del Resumen de Características del Producto que figuran en el Anexo III para Lansoprazol HEXAL y nombres asociados (véase el Anexo I).

ANEXO III

CORREGIDA RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO DEL ESTADO MIEMBRO DE REFERENCIA

Nota: Este RCP es el que estaba anexo a la Decisión de la Comisión de esta remisión conforme al Artículo 29 de los medicamentos que contienen de lansoprazol. Los textos eran correctos en ese momento.

Después de la Decisión de la Comisión, las autoridades competentes de los Estados Miembros actualizarán convenientemente la información del producto. Por tanto, este RCP puede no representar necesariamente el texto actual.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

Lansoprazol y nombres asociados (véase el anexo I), cápsula dura y gastroresistente, de 15 mg.
Lansoprazol y nombres asociados (véase el anexo I), cápsula dura y gastroresistente, de 30 mg.

[véase el anexo I - a completar en cada país]

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 15 ó 30 mg de lansoprazol.

[A completar en cada país]

Lista de excipientes, ver epígrafe 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura y gastroresistente.

15 mg:

Cápsula de gelatina dura, amarilla y opaca, que contiene gránulos con recubierta entérica.

30 mg:

Cápsula de gelatina dura, blanca y opaca, que contiene gránulos con recubierta entérica.

[A completar en cada país]

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de las úlceras duodenales y gástricas, confirmadas mediante endoscopia o radiografía.
- Tratamiento de la esofagitis por reflujo.
- Profilaxis a largo plazo de la esofagitis por reflujo.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamiento de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE, en pacientes que requieren tratamiento continuado con AINE.
- Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE, en pacientes que requieren tratamiento continuado con AINE.

4.2. Posología y forma de administración

Tratamiento de la úlcera duodenal

La dosis recomendada es de 30 mg cada 24 horas, durante dos semanas. En los pacientes que no están completamente curados en este plazo, el medicamento debe continuarse, a la misma dosis, durante dos semanas más.

Tratamiento de la úlcera gástrica

La dosis recomendada es de 30 mg cada 24 horas, durante cuatro semanas. Habitualmente, la úlcera cura en cuatro semanas; sin embargo, en los pacientes que no están completamente curados en este plazo, el medicamento debe continuarse, a la misma dosis, durante cuatro semanas más.

Tratamiento de la esofagitis por reflujo

La dosis recomendada de lansoprazol es de 30 mg cada 24 horas, durante cuatro semanas. En los pacientes que no están completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse, a la misma dosis, durante cuatro semanas más.

Profilaxis de la esofagitis por reflujo

15 mg cada 24 horas. La dosis puede aumentarse hasta 30 mg cada 24 horas, según se considere necesario.

Síndrome de Zollinger-Ellison

La dosis inicial recomendada es de 60 mg cada 24 horas. La dosis deberá ajustarse individualmente y el tratamiento deberá continuarse durante el tiempo que sea necesario. Se han empleado dosis diarias de hasta 180 mg. Si la dosis diaria requerida es superior a 120 mg, deberá administrarse en dos dosis divididas.

Úlceras gástricas y duodenales benignas, asociadas a AINE

30 mg cada 24 horas, durante cuatro semanas. En los pacientes que no están completamente curados en este plazo, el tratamiento puede continuarse durante cuatro semanas más. En los pacientes a riesgo o con úlceras que son difíciles de curar, deberá plantearse un tratamiento más prolongado o a una dosis más alta.

Profilaxis de las úlceras gástricas y duodenales asociadas a AINE en pacientes que requieren tratamiento continuado con AINE

15 mg cada 24 horas. Si el tratamiento fracasa, deberá emplearse la dosis de 30 mg cada 24 horas.

Enfermedad sintomática por reflujo gastroesofágico

La dosis recomendada es de 15 mg ó 30 mg cada 24 horas. El alivio de los síntomas se obtiene rápidamente. Deberá plantearse el ajuste individual de la posología. Si los síntomas no se alivian en un plazo de cuatro semanas con una dosis de 30 mg, se recomiendan exámenes adicionales.

Trastorno de la función hepática o renal

No es necesario cambiar la dosis en los pacientes con un trastorno de la función renal. Sin embargo, en estos pacientes no deberá sobrepasarse la dosis diaria normal de 30 mg. Deberá tenerse precaución en la administración de lansoprazol en los pacientes con un trastorno leve o moderado de la función hepática. En los pacientes con una disfunción leve, la dosis no deberá ser superior a 30 mg. En los pacientes con una disfunción moderada, la dosis deberá restringirse a 15 mg diarios. Debido a la ausencia de datos en pacientes con un trastorno grave de la función hepática, estos pacientes no deberán ser tratados con lansoprazol (véase el epígrafe 4.4, “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Niños

En los niños no se recomienda el empleo de lansoprazol, ya que en esta población no se han establecido la inocuidad y la eficacia.

Personas de edad avanzada

Debido a la eliminación retardada de lansoprazol en las personas de edad avanzada, puede ser necesario administrar el tratamiento en dosis de 15 a 30 mg, ajustadas según las necesidades individuales. Sin embargo, la dosis diaria para los ancianos no deberá ser superior a 30 mg.

Las cápsulas se ingieren enteras, con líquido. Las cápsulas pueden vaciarse, pero no se puede masticar ni moler el contenido. La ingestión concomitante de alimentos retrasa y reduce la absorción de lansoprazol. Este medicamento tienen un efecto óptimo si se toma con el estómago vacío.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a lansoprazol o a alguno de los excipientes del producto.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

El diagnóstico de úlceras gastroduodenales y de esofagitis por reflujo deberá confirmarse mediante una endoscopia o por otro medio adecuado de diagnóstico. Es posible que la esofagitis por reflujo no presente una ulceración o una lesión visual; por lo tanto, en algunos casos, la endoscopia sola quizá no sea suficiente.

Antes de iniciar el tratamiento de la úlcera gástrica con lansoprazol, no deberá excluirse la posibilidad de un tumor gástrico maligno, porque este medicamento puede enmascarar los síntomas y retrasar el diagnóstico.

El lansoprazol deberá emplearse con precaución en los pacientes con una disfunción hepática grave. (Véase el epígrafe 4.2, “Posología y forma de administración”.)

El lansoprazol tiene un mecanismo de acción similar al del omeprazol y ambos aumentan el pH gástrico. La siguiente afirmación se hace por analogía al omeprazol. Una disminución de la acidez gástrica debida a lansoprazol aumenta los recuentos gástricos de bacterias normalmente presentes en el tubo digestivo. El tratamiento con lansoprazol puede aumentar ligeramente el riesgo de infecciones gastrointestinales, como las causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*.

En los pacientes que padecen una úlcera gastroduodenal, la posibilidad de una infección por *H. pylori* es un factor etiológico que deberá tenerse en cuenta.

Si se emplea lansoprazol asociado a antibióticos como tratamiento de erradicación del *H. pylori*, deberán seguirse también las instrucciones sobre el empleo de estos antibióticos.

Debido a los limitados datos sobre la inocuidad en los pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento con una duración superior a un año, en estos pacientes deberán realizarse periódicamente una revisión del tratamiento y una evaluación exhaustiva de la relación entre el riesgo y el beneficio (véase el epígrafe 5.3, “Datos preclínicos sobre seguridad”).

Si se producen trastornos visuales con el uso prolongado (más de un año), deberá consultarse a un oftalmólogo.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sucrasa-isomaltasa no deberán recibir este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Fármacos asociados al citocromo P450

Como el lansoprazol se metaboliza mediante un sistema de enzimas metabolizadoras asociado al citocromo P450 (CYP2C19 y CYP3A4), es posible que se produzcan interacciones con los fármacos metabolizados mediante el mismo sistema enzimático.

Efectos de otros fármacos sobre el lansoprazol

Fármacos que inhiben el CYP2C19

Los fármacos que inhiben el CYP2C19 pueden aumentar la concentración plasmática de lansoprazol. La fluvoxamina, un inhibidor del CYP2C19, aumentó las concentraciones plasmáticas del lansoprazol hasta el cuádruplo de su valor inicial.

Fármacos que inhiben el CYP3A4

Los fármacos que inhiben el CYP3A4, como el ketoconazol, el itraconazol, los inhibidores de la proteasa, los macrólidos, etc., pueden aumentar notablemente las concentraciones de lansoprazol en el plasma.

Efectos de lansoprazol sobre otros fármacos

Ketoconazol e itraconazol

La absorción de ketoconazol y de itraconazol por el tubo digestivo se incrementa por la presencia de ácidos gástricos. La administración de lansoprazol puede causar concentraciones subterapéuticas de ketoconazol y de itraconazol, y deberá evitarse la asociación. El efecto también puede estar presente si el lansoprazol se asocia a otros fármacos que tienen una absorción dependiente del pH.

Digoxina

La administración concomitante de lansoprazol y digoxina puede aumentar la concentración plasmática de digoxina. Por lo tanto, deberá vigilarse la concentración plasmática en los pacientes que reciben digoxina y, si es necesario, deberá ajustarse la dosis de este fármaco.

Fármacos metabolizados por el CYP3A4

El lansoprazol puede causar un aumento de la concentración plasmática de los fármacos metabolizados por el CYP3A4. Se recomienda precaución al asociar lansoprazol a otros fármacos que son metabolizados por esta enzima.

Tacrolimus

La administración concomitante de lansoprazol aumenta las concentraciones de tacrolimus en el plasma (un sustrato del CYP3A y del P-gp). La exposición al lansoprazol aumentó la exposición media del tacrolimus hasta en un 81%. Cuando se inicia o finaliza un tratamiento concomitante con lansoprazol, se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de tacrolimus.

Carbamazepina

Se recomienda precaución durante el tratamiento concomitante con carbamazepina (un sustrato del CYP3A) y lansoprazol. La asociación de fármacos puede aumentar la concentración de carbamazepina y puede reducir la de lansoprazol.

Fenitoína

En algunos estudios se ha comprobado que puede que tenga que reducirse la posología de la fenitoína (sustrato del CYP2C19 y del CYP2C9) cuando se administra concomitantemente con lansoprazol. Al iniciar y finalizar el tratamiento con lansoprazol, se recomiendan precaución y la monitorización de las concentraciones de fenitoína en el plasma.

Warfarina

Al iniciar o finalizar el tratamiento concomitante de lansoprazol en los pacientes tratados con warfarina, se recomienda precaución y el aumento de la frecuencia de la monitorización.

Teofilina

El lansoprazol produce una reducción del 14% de las concentraciones plasmáticas de teofilina. En algunos pacientes puede producirse una disminución clínicamente relevante. Si se asocian ambos fármacos, se aconseja precaución.

No se ha demostrado ninguna interacción clínicamente significativas entre el lansoprazol, y los antiinflamatorios no esteroideos o el diazepam, aunque no se ha realizado ningún estudio formal de interacción entre el lansoprazol y los AINE.

Los antiácidos y el sucralfato pueden disminuir la biodisponibilidad del lansoprazol. Por lo tanto, la dosis de este fármaco deberá tomarse por lo menos una hora antes o después.

Se ha observado que, *in vitro*, el lansoprazol inhibe la proteína transportadora P-glicoproteína (P-gp). No puede excluirse que el lansoprazol afecte las vías de transporte mediante esta proteína, lo cual causa un aumento de las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp como la digoxina.

Debe tenerse precaución al asociar lansoprazol a los fármacos que tienen un estrecho índice terapéutico, ya que no se ha investigado en gran medida el efecto del lansoprazol en el metabolismo de otros fármacos.

Hasta ahora, se han observado las siguientes interacciones entre el lansoprazol y ciertos antibióticos empleados en el tratamiento de erradicación:

Fármacos administrados concomitantemente	Posología y duración de la administración en asociación	Efecto*
Lansoprazol + claritromicina	30 mg + 500 mg cada 8 horas, durante 5 días	Aumento de la concentración plasmática del metabolito de la claritromicina en un 16%; aumento del 19 al 32% de la biodisponibilidad del lansoprazol.
Lansoprazol + amoxicilina	30 mg + 1000 mg cada 8 horas, durante 5 días	Desacelera la captación de amoxicilina.
Lansoprazol + metronidazol	No se ha investigado aún.	
Lansoprazol + claritromicina + amoxicilina	30 mg + 500 mg + 1000 mg cada 12 horas, durante 5 días	Aumento de la biodisponibilidad y de la semivida del lansoprazol en 30% cada una; aumento del 30% de la concentración plasmática del metabolito de la claritromicina.

*Es probable que los efectos de la claritromicina en la farmacocinética del lansoprazol dependa del genotipo del paciente para el CYP2C19. Un metabolizador deficiente tendría unos efectos más marcados que un gran metabolizador.

La ingestión de alimentos reduce la biodisponibilidad del lansoprazol; por lo tanto, se recomienda tomar el fármaco antes de los alimentos.

4.6. Embarazo y lactancia

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al lansoprazol durante el embarazo. Los estudios realizados en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Por lo tanto, no se recomienda el empleo de lansoprazol durante el embarazo.

Se desconoce si el lansoprazol se excreta por la leche humana. Los estudios hechos en animales han demostrado la excreción de lansoprazol por la leche. La decisión sobre si continuar o suspender la lactancia materna o el tratamiento con lansoprazol deberá tomarse sopesando el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con lansoprazol para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Pueden producirse reacciones adversas por el fármaco, como mareos y fatiga (véase el epígrafe 4.8, "Reacciones adversas"). En estas condiciones, la capacidad para reaccionar puede estar disminuida. Esto deberá tenerse en cuenta al conducir o utilizar máquinas. (Véase el epígrafe 4.8; "Reacciones adversas".)

4.8. Reacciones adversas

	Frecuentes (>1%)	Infrecuentes (0,1-1%)	Raras (0,01-0,1%)	Muy raras (<0,01%)
Digestivas	Náuseas, diarrea, dolor de estómago, estreñimiento, vómitos, flatulencias y dispepsia.		Sequedad de boca o garganta, glositis, candidiasis esofágica, pancreatitis.	Colitis, estomatitis y lengua negra.
Piel y cuero cabelludo	Eczema, urticaria y prurito.		Petequias, púrpura, pérdida de cabello, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica.	
Sistema nervioso	Cefalea, mareos.		Intranquilidad, insomnio, somnolencia, depresión, alucinaciones, confusión, vértigo y parestesia, somnolencia y temblores.	
Hígado y riñones		Aumento de las concentraciones de las enzimas hepáticas.	Hepatitis, ictericia y nefritis intersticial.	
Sangre			Trombocitopenia, eosinofilia, pancitopenia y agranulocitosis, anemia, leucopenia.	Agranulocitosis.
Cardiovascular			Edema periférico, palpitaciones y dolor torácico.	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			Dolor muscular y articular.	
Sentidos			Trastornos del sabor y visuales.	
Trastornos endocrinos				Ginecomastia, galactorrea.
Generales	Fatiga		Fiebre, hiperhidrosis, broncoconstricción, impotencia y angioedema.	Shock anafiláctico, malestar general.
Investigaciones				Aumento de las concentraciones del colesterol y de los triglicéridos.

4.9. Sobredosis

Se desconocen los efectos de la sobredosis de lansoprazol en los seres humanos (aunque es probable que la toxicidad aguda sea baja) y, en consecuencia, no pueden darse instrucciones para el tratamiento. Sin embargo, en algunos ensayos clínicos se han administrado dosis diarias de hasta 180 mg de lansoprazol, sin producirse reacciones adversas significativas.

Consulte la lista de posibles síntomas de la sobredosis de lansoprazol en el epígrafe 4.8, “Reacciones adversas”.

El lansoprazol no se elimina de manera significativa mediante hemodiálisis. Si es necesario, se recomienda el vaciado gástrico, y el tratamiento con carbón activado y sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la bomba de protones; código ATC: A02BC03.

El lansoprazol es un inhibidor de la bomba de protones gástrica. Inhibe la etapa final de la formación de ácidos gástricos mediante la inhibición de la actividad de la H⁺/K⁺ ATPasa de las células parietales del estómago. Esta inhibición es dependiente de la dosis y reversible, y el efecto se aplica a la secreción tanto basal como estimulada de ácidos gástricos. El lansoprazol se concentra en las células parietales y se vuelve activo en su ambiente ácido, donde reacciona con el grupo sulfhidrilo de la H⁺/K⁺ ATPasa, produciendo la inhibición de la actividad enzimática.

Efecto sobre la secreción de ácidos gástricos

El lansoprazol es un inhibidor específico de la bomba de protones de las células parietales del estómago. Una dosis única de 30 mg de lansoprazol, administrada por vía oral, produce una inhibición de aproximadamente el 80% de la secreción de ácidos gástricos estimulada por la pentagastrina. Después de la administración diaria durante siete días, se alcanza una inhibición de aproximadamente el 90% de la secreción de ácidos gástricos, lo que tiene un efecto correspondiente en la secreción basal de ácidos gástricos. Una dosis única de 30 mg por vía oral reduce la secreción basal aproximadamente en un 70% y, en consecuencia, los síntomas de los pacientes se alivian a partir de la primera dosis. Después de ocho días de administración repetida, la reducción es de aproximadamente el 85%. Se obtiene un alivio rápido de los síntomas con una dosis de 30 mg diarios; la mayoría de los pacientes con úlcera duodenal se recuperan al cabo de dos semanas, y los pacientes con úlcera gástrica y esofagitis por reflujo se recuperan en cuatro semanas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

El lansoprazol es inactivado rápidamente por los ácidos gástricos y, por lo tanto, se administra como gránulos con recubierta entérica, en cápsulas de gelatina. La absorción por el duodeno es rápida y se alcanza una concentración máxima en el plasma en 1,5 a 2,0 horas. La biodisponibilidad después de una dosis única de 30 mg después de la administración diaria y repetida es del 80 al 90%. La ingestión de alimentos retrasa la tasa de absorción del lansoprazol y reduce la biodisponibilidad (área debajo de la curva) aproximadamente en un 25%. Los antiácidos y el sucralfato pueden disminuir la biodisponibilidad del lansoprazol. La fijación del lansoprazol a las proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 95%; sin embargo, no se ha observado que ello tenga un efecto significativo en otros fármacos fijados a proteínas.

Metabolismo y eliminación

El metabolismo del lansoprazol se cataliza principalmente por la enzima CYP2C19. La enzima CYP3A4 también contribuye al metabolismo. El CYP2C19 está sujeto a un polimorfismo genético; el 2 al 6% de la población, llamados metabolizadores deficientes, son homocigotos para un alelo mutante

del CYP2C19 y, por lo tanto, carecen de una enzima CYP2C19 funcional. La exposición del lansoprazol es varias veces más alta en los metabolizadores deficientes que en los grandes metabolizadores.

La semivida de eliminación del fármaco es de 1,0 a 2,0 horas. No existe ningún cambio en la semivida durante el tratamiento. Una dosis única de lansoprazol tiene un efecto inhibitorio en la secreción de los ácidos grasos, con una duración superior a 24 horas. Puesto que el lansoprazol se activa en las células parietales, su concentración plasmática no está relacionada con una inhibición de los ácidos gástricos. El lansoprazol se metaboliza principalmente en el hígado. Se han identificado tres metabolitos en el plasma: la sulfona, el 5-hidroxi lansoprazol y el sulfuro. Estos metabolitos no tienen ningún efecto significativo sobre la secreción de ácidos. Aproximadamente del 15 al 50% de los metabolitos se excretan por la orina; el resto, por las heces. Se han identificado tres metabolitos en la orina: 5-hidroxi sulfona, 5-hidroxi sulfuro y 5-hidroxi lansoprazol. En los pacientes con cirrosis, el área debajo de la curva correspondiente al lansoprazol está aumentada significativamente y la semivida de eliminación está prolongada; sin embargo, no se ha detectado ningún signo de acumulación del lansoprazol. La biodisponibilidad del lansoprazol no está alterada significativamente en la insuficiencia renal. La eliminación del lansoprazol en las personas de edad avanzada está ligeramente retardada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, a partir de los estudios convencionales de la farmacología de seguridad, la toxicidad con dosis repetidas, la toxicidad para la reproducción o la genotoxicidad.

En dos estudios de carcinogénesis en ratas, el lansoprazol produjo una hiperplasia, relacionada con la dosis, de las células ECL gástricas y carcinoide de las células ECL asociado a hipergastrinemia, debido a la inhibición de la secreción de ácido y a atrofia retiniana. La atrofia retiniana no se produjo antes de los 18 meses de tratamiento. Esto no se observó en monos, perros ni ratones. En ratones, se desarrolló una hiperplasia, relacionada con la dosis, de las células ECL gástricas, y también tumores hepáticos y adenoma del rete testis. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

Los resultados de estudios sobre el potencial carcinógeno muestran que, en las ratas, el tratamiento con lansoprazol se asocia a una hiperplasia de las células de Leydig y a tumores benignos de las células de Leydig.

En estudios efectuados con ratas, se ha observado metaplasia intestinal. Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Esferas de azúcar (sucrosa y almidón de maíz)

Laurilsulfato de sodio

Meglumina

Manitol

Hipromelosa

Macrogol 6000

Talco

Polisorbato 80

Dióxido de titanio (E 171)

Copolímero de ácido metacrílico y etilacrilato, 1:1, dispersión 30%

Material de la cápsula:

Gelatina
Dióxido de titanio (E 171)

Además, para Lansoprazol 15 mg:
Amarillo de quinolina (E 104)

[A completar en cada país]

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de validez

Tres (3) años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original, a fin de proteger el producto de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del recipiente

Aluminio / Blister de aluminio blister (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 y 250 cápsulas.

Lansoprazol 30 mg:
2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 y 250 cápsulas.

Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

[A completar en cada país]

6.6. Instrucciones de uso y manipulación

Ninguna especial.

[A completar en cada país]

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A completar en cada país]

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[A completar en cada país]

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

[A completar en cada país]

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO