

**ALLEGATO I**

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEI  
DOSAGGI, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEL RICHIEDENTE, DEI TITOLARI  
DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI  
MEMBRI**

<u>Stato membro</u>	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	<u>Richiedente</u>	<u>Nome di fantasia</u>	<u>Dosaggio</u>	<u>Forma farmaceutica</u>	<u>Via di somministrazione</u>
Austria	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
Danimarca	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
Germania	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
Finlandia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
Svezia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale
			Lansocid	30 mg	Capsula rigida gastroresistente	Uso orale

**ALLEGATO II**

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO  
DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATI DALL'EMEA**

## CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

### SINTESI GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, CAPSULE RIDIGE GASTRORESISTENTI (cfr. allegato I)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, capsule rigide gastroresistenti, è stato deferito per arbitrato ai sensi dell'articolo 29 della direttiva 2001/83/CE del Consiglio e successive modifiche, in seguito ai timori manifestati dalla Germania nel corso di una procedura di mutuo riconoscimento, di cui la Finlandia era lo Stato membro di riferimento. Nel riassunto delle caratteristiche del prodotto del prodotto di riferimento in Germania non figurano indicazioni relative all'uso concomitante di FANS e al trattamento e alla prevenzione dell'ulcera gastrica e duodenale provocata da tali composti.

- Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali benigne associate all'uso di analgesici antinfiammatori in pazienti sottoposti a trattamento continuato con analgesici antinfiammatori

L'acido gastrico è fondamentale nella patogenesi delle ulcere gastroduodenali ed è stato dimostrato che l'inibizione dell'acido è efficace nella cura delle ulcere provocate da FANS. Nei pazienti che continuano ad assumere FANS la cicatrizzazione è ritardata.

**Agrawal et al** hanno realizzato uno studio clinico controllato randomizzato in doppio cieco con 353 pazienti affetti da ulcera gastrica e che hanno continuato a ricevere dosi stabili di FANS. I pazienti sono stati randomizzati per il trattamento con ranitidina 150 mg due volte al giorno oppure con lansoprazolo 15 mg o 30 mg una volta al giorno per otto settimane. La cicatrizzazione è stata valutata per via endoscopica a intervalli di 4 e 8 settimane. Dopo un trattamento di otto settimane, è stata osservata la cicatrizzazione in 61 (53%) pazienti su 115, 81 (69%) pazienti su 118 e 85 (73%) pazienti su 117 cui sono stati somministrati rispettivamente ranitidina, lansoprazolo 15 mg e lansoprazolo 30 mg ( $p < 0,05$  per la ranitidina rispetto a entrambe le dosi di lansoprazolo). Dopo quattro settimane, le percentuali corrispondenti di cicatrizzazione erano del 30%, del 47% e del 57%. Riguardo alle ulcere duodenali ( $n=46$ ), le percentuali di cicatrizzazione variavano dall'81% al 93% nei tre gruppi sottoposti a trattamento. La sicurezza era simile tra i gruppi. **Matsukawa et al** hanno valutato in uno studio non controllato l'efficacia di lansoprazolo 15 mg e 30 mg in pazienti affetti da ulcera gastroduodenale indotta da FANS. I pazienti affetti da ulcera duodenale ( $n=3$ ) sono stati trattati per sei settimane e i pazienti affetti da ulcera gastrica ( $n=42$ ) o ulcere multiple ( $n=5$ ) per otto settimane. La percentuale complessiva di cicatrizzazione in base alla classificazione Sakitas era del 95%. La percentuale di cicatrizzazione S2 (buona cicatrizzazione) era del 35%. **Campell et al** hanno valutato l'effetto del pretrattamento dell'infezione da *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) sulle percentuali di cicatrizzazione dell'ulcera gastrica nei pazienti cui venivano somministrati FANS e medicinali inibitori della secrezione in analisi combinate di due studi clinici controllati randomizzati in doppio cieco identici di comparazione del lansoprazolo e della ranitidina. In totale sono stati arruolati 692 pazienti. Le percentuali di cicatrizzazione semplice (indipendentemente dallo status dell'*H. pylori*) erano, a otto settimane, rispettivamente del 66%, del 74% e del 50% nei gruppi lansoprazolo 15 mg, 30 mg e ranitidina ( $p < 0,001$ ). Nei pazienti sottoposti a terapia con FANS affetti da infezione da *H. pylori*, la cicatrizzazione dell'ulcera gastrica con un agente inibitore delle secrezioni è stata significativamente migliorata (70% rispetto a 61%,  $p < 0,05$ ). In uno studio pubblicato sotto forma di riassunto (**Goldstein et al**), le percentuali di cicatrizzazione, a otto settimane, erano rispettivamente del 64% e del 76% per le dosi a 15 mg e a 30 mg. A quattro settimane le percentuali di cicatrizzazione erano del 44% e del 51%, rispettivamente, per le dosi a 15 mg e 30 mg.

Gli inibitori della pompa protonica, l'omeprazolo, il lansoprazolo e il pantoprazolo sono tutti essenzialmente metabolizzati dal citocromo P450 isoforma CYP2C19. Tutti e tre hanno un potenziale estremamente limitato di interazione a livello dei CYP (**Unge e Andersson 1997**). Non è stata indicata nessuna interazione con i FANS.

- Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di agenti antinfiammatori e trattamento sintomatico nei pazienti sottoposti a terapia continuata antinfiammatoria

Sono stati presentati tre documenti pubblicati sulle prove cliniche relative alla prevenzione delle ulcere correlate da FANS. **Lai et al** hanno studiato 123 pazienti che presentavano complicazioni ulcerose dovute all'uso di aspirina a basse dosi e affetti da infezione da *H. pylori*. Dopo la cicatrizzazione con successo delle ulcere e l'eradicazione dell'*H. pylori*, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con lansoprazolo 30 mg o placebo in aggiunta ad aspirina 100 mg al giorno per 12 mesi. L'endpoint primario era la ricorrenza delle complicazioni ulcerose. Nel corso del periodo di controllo, 9 pazienti su 61 (14,8%) nel gruppo sottoposto a placebo hanno presentato una ricorrenza di complicazioni ulcerose rispetto a 1 paziente su 62 (1,6%) nel gruppo sottoposto a lansoprazolo ( $p=0,008$ ). **Graham et al** hanno condotto uno studio clinico controllato randomizzato prospettico in doppio cieco su 537 pazienti non affetti da infezione da *H. pylori* che assumevano da molto tempo FANS e presentavano una storia di ulcera gastrica documentata per via endoscopica. I pazienti sono stati randomizzati per ricevere placebo, misoprostol o lansoprazolo 15 mg o 30 mg per 12 settimane. Lo status ulceroso è stato determinato a 4, 8 e 12 settimane. A 12 settimane le percentuali di pazienti non affetti da ulcera gastrica era, rispettivamente, del 51%, del 93%, dell'80% e dell'82% per i gruppi sottoposti a placebo, misoprostol, lansoprazolo 15 mg e lansoprazolo 30 mg. L'uso di antiacidi era significativamente inferiore tra i pazienti nei gruppi sottoposti a lansoprazolo rispetto ai pazienti nei gruppi sottoposti a misoprostol e placebo. I pazienti nei gruppi sottoposti a lansoprazolo erano affetti in misura significativamente inferiore a dolori addominali rispetto ai pazienti nel gruppo sottoposto a misoprostol. **Lai et al** hanno studiato 43 pazienti affetti da ulcere peptiche e che risultavano essere infettati da *H. pylori* durante l'assunzione di FANS. I pazienti sono stati sottoposti a trattamento di eradicazione seguito da lansoprazolo 30 mg per quattro settimane. I pazienti con ulcere cicatrizzate e *H. pylori* eradicato sono stati successivamente sottoposti a naproxen 750 mg al giorno e sono stati randomizzati per ricevere lansoprazolo 30 mg oppure lasciati senza trattamento per otto settimane. L'endpoint primario era la ricorrenza di ulcere sintomatiche e complicate durante le otto settimane. All'ottava settimana è stata praticata un'endoscopia. L'incidenza cumulativa delle ulcere gastriche e duodenali sintomatiche e complicate a otto settimane era del 4,5% nel gruppo sottoposto a lansoprazolo e del 42,9% nel gruppo non soggetto a trattamento ( $p=0,0025$ ).

### **Considerazioni sul rapporto benefici/rischi**

I dati bibliografici presentati dal richiedente dimostrano che, nei pazienti sottoposti a terapia continuata con FANS, il lansoprazolo è più efficace nella cicatrizzazione delle ulcere gastriche rispetto all'H2-antagonista e le percentuali di cicatrizzazione sono accettabili, sebbene inferiori rispetto a quelle segnalate per l'omeprazolo. Non vi sono sufficienti dati rispetto alle percentuali di cicatrizzazione delle ulcere duodenali ma è generalmente noto che queste ultime presentano una migliore cicatrizzazione rispetto alle ulcere gastriche dopo la soppressione acida. Ciò è confermato dai dati limitati riguardo al lansoprazolo. Non sono stati eseguiti studi formali di interazione con il lansoprazolo e i FANS. Diversi esami clinici e un'ampia esperienza clinica non hanno indicato che vi siano interazioni quando il lansoprazolo è somministrato in concomitanza con FANS. Inoltre, gli studi di interazione eseguiti con l'omeprazolo e diversi FANS non hanno dimostrato nessuna interazione. La mancanza di studi formali di interazione con i FANS deve figurare adeguatamente nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

I dati bibliografici presentati costituiscono una prova a sostegno delle indicazioni:

- “Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali benigne associate a FANS nei pazienti sottoposti a terapia continuata con FANS”
- “Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali benigne associate a FANS nei pazienti a rischio sottoposti a terapia continuata con FANS”

Un'indicazione che comprenda il trattamento sintomatico in tale popolazione non è tuttavia sufficientemente dimostrata. Rispetto al placebo, il lansoprazolo ha ridotto la necessità di assumere antiacidi in uno degli studi ma non sono state dimostrate differenze significative sotto il profilo sintomatico.

Pertanto, il profilo benefici/rischi di Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg per le indicazioni proposte può essere considerato favorevole.

## **MOTIVAZIONI PER LA MODIFICA DEL "RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO"**

Considerato

- che l'oggetto del deferimento era di concordare un riassunto delle caratteristiche del prodotto a fronte dell'indicazione,
- che il riassunto delle caratteristiche del prodotto proposto dal richiedente è stato valutato sulla base della documentazione presentata e della discussione scientifica condotta in seno al Comitato,

il CHMP ha raccomandato la concessione delle autorizzazioni all'immissione in commercio con modifica del riassunto delle caratteristiche del prodotto che figura nell'allegato III per Lansoprazol HEXAL e denominazioni associate (vedi allegato I).

### **ALLEGATO III**

#### **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO MODIFICATO DEL PAESE DI RIFERIMENTO**

**NB: Questo SPC è quello precedentemente annesso alla Decisione della Commissione riguardo questo 'Community Referral' (Articolo 29) per prodotti medicinali contenenti di lansoprazolo. Il testo era quello valido all'epoca.**

**Una volta ottenuta la Decisione della Commissione, le autorità competenti degli Stati Membri aggiorneranno l'informazione relativa al prodotto come stabilito. Questo SPC potrebbe perciò non rappresentare il testo attuale.**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lansoprazolo e denominazioni associate (vedere Allegato I), capsule rigide gastroresistenti da 15 mg  
Lansoprazolo e denominazioni associate (vedere Allegato I), capsule rigide gastroresistenti da 30 mg

[Vedere Allegato I - da implementare localmente]

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna capsula rigida contiene 15 o 30 mg di lansoprazolo.

[Da implementare localmente]

Per gli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide gastroresistenti

15 mg:

Capsule rigide di gelatina, opache, di colore giallo, contenenti pellet con rivestimento gastroresistente.

30 mg:

Capsule rigide di gelatina, opache, di colore bianco, contenenti pellets con rivestimento gastroresistente.

[Da implementare localmente]

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

- Trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica confermata tramite endoscopia o radiografia.
- Trattamento dell'esofagite da reflusso.
- Profilassi a lungo termine dell'esofagite da reflusso.
- Sindrome di Zollinger-Ellison.
- Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali benigne associate a FANS nei pazienti che necessitano di terapia continuata con FANS.
- Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate a FANS nei pazienti a rischio necessitano di terapia continuata con FANS

### **4.2. Posologia e modo di somministrazione**

Trattamento dell'ulcera duodenale:

La dose raccomandata è di 30 mg una volta al giorno per 2 settimane. Nei pazienti non completamente guariti in quest'arco di tempo, proseguire il trattamento con la stessa posologia per altre due settimane.

Trattamento dell'ulcera gastrica:

La dose raccomandata è di 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. Generalmente le ulcere guariscono entro 4 settimane; nei pazienti non completamente guariti in quest'arco di tempo, proseguire il trattamento con la stessa posologia per altre 4 settimane.

Trattamento dell'esofagite da reflusso:

La dose raccomandata di lansoprazolo è di 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. Nei pazienti non completamente guariti in quest'arco di tempo, è possibile proseguire il trattamento con la stessa posologia per altre 4 settimane.

Profilassi dell'esofagite da reflusso:

15 mg una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 30 mg/die.

Sindrome di Zollinger-Ellison:

La dose iniziale raccomandata è di 60 mg una volta al giorno. Si raccomanda di adattare la dose alle esigenze individuali e di proseguire il trattamento per tutto il tempo necessario. Sono state impiegate anche dosi maggiori, fino a 180 mg. Se la dose giornaliera necessaria supera i 120 mg, si consiglia la somministrazione in due dosi separate.

Ulcere gastriche e duodenali benigne associate a FANS:

30 mg una volta al giorno per quattro settimane. Nei pazienti non completamente guariti è possibile proseguire il trattamento per altre quattro settimane. Nei pazienti a rischio o con ulcere difficili da trattare, è opportuno valutare la possibilità di un trattamento prolungato e/o di dosi superiori.

Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate a FANS in pazienti che necessitano di terapia continuata con FANS:

15 mg una volta al giorno. Se il paziente non risponde al trattamento con la dose da 15 mg, passare alla somministrazione di 30 mg una volta al giorno.

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatico:

La dose raccomandata è di 15 mg o 30 mg una volta al giorno. In tal modo si ottiene un rapido miglioramento della sintomatologia. Considerare l'eventualità di un adattamento individuale della dose. In assenza di un miglioramento della sintomatologia entro 4 settimane con una dose giornaliera di 30 mg, si consigliano ulteriori accertamenti diagnostici.

Alterata funzionalità epatica o renale:

Nei pazienti con alterazioni della funzionalità renale non è necessario modificare la dose. Tuttavia, in questi pazienti la dose normale di 30 mg/die non dovrebbe essere superata. Usare prudenza in caso di somministrazione del lansoprazolo ai pazienti con alterazioni della funzionalità epatica da lievi a moderate. Nei pazienti con alterazioni epatiche lievi, la dose non dovrebbe superare i 30 mg. Nei pazienti con alterazioni moderate della funzionalità epatica, è opportuno limitare la dose a 15 mg/die. In assenza di dati disponibili nei pazienti con alterazioni gravi della funzionalità epatica, a tali pazienti il lansoprazolo non deve essere somministrato (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego").

Bambini:

Si sconsiglia l'impiego del lansoprazolo nei bambini, in quanto la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

Anziani: A causa dell'eliminazione ritardata del lansoprazolo negli anziani, può rendersi necessaria la somministrazione di dosi di 15-30 mg, adattate alle esigenze individuali. Tuttavia, negli anziani la dose giornaliera non deve superare i 30 mg.

Inghiottire le capsule intere, con del liquido. Le capsule possono essere aperte, ma il loro contenuto non deve essere masticato né frantumato. L'assunzione contemporanea di cibo rallenta e riduce l'assorbimento del lansoprazolo. Questo farmaco svolge al meglio la sua azione se assunto a stomaco vuoto.

### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al lansoprazolo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

#### 4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

La diagnosi di ulcera gastroduodenale e di esofagite da reflusso deve essere confermata tramite endoscopia o altri metodi diagnostici adeguati. L'esofagite da reflusso può presentarsi senza ulcerazione e/o lesione visibile; pertanto, in alcuni casi, la sola endoscopia può essere insufficiente. È opportuno escludere la presenza di un tumore gastrico maligno prima di iniziare il trattamento dell'ulcera gastrica con il lansoprazolo, in quanto il lansoprazolo può mascherarne i sintomi e ritardare la diagnosi.

Il lansoprazolo deve essere usato con cautela nei pazienti con alterazioni gravi della funzionalità epatica. (Vedere paragrafo 4.2 “ Posologia e modo di somministrazione“)

Il lansoprazolo possiede un meccanismo d'azione simile all'omeprazolo ed entrambi innalzano il pH gastrico; l'affermazione seguente è basata sull'analogia con l'omeprazolo. La ridotta acidità gastrica, dovuta al lansoprazolo, provoca un aumento della carica batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con lansoprazolo può aumentare leggermente il rischio di infezioni gastrointestinali, ad esempio da *Salmonella* e *Campylobacter*.

Nei pazienti affetti da ulcere gastroduodenali, deve essere tenuta in considerazione l'eventualità di un'infezione da *H. pylori* come fattore eziologico.

In caso di impiego del lansoprazolo in combinazione con antibiotici per l'eradicazione dell'*H. pylori*, è opportuno attenersi anche alle indicazioni per l'uso di tali antibiotici.

A causa della scarsa disponibilità di dati relativi ai pazienti sottoposti ad un trattamento di mantenimento per più di 1 anno, si consigliano una verifica periodica del trattamento e un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio in tali pazienti (vedere “5.3 Dati preclinici di sicurezza”).

In presenza di disturbi visivi durante un trattamento prolungato (>1 anno), si consiglia di consultare un oculista.

I pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo farmaco.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

##### *Farmaci associati al citocromo P450*

Dal momento che il lansoprazolo viene metabolizzato tramite un sistema di metabolizzazione enzimatico associato al citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4), sono possibili interazioni con i farmaci metabolizzati dagli stessi enzimi.

##### Effetti di altri farmaci sul lansoprazolo

##### *Farmaci che inibiscono il CYP2C19*

I farmaci che inibiscono il CYP2C19 possono indurre un aumento della concentrazione plasmatica del lansoprazolo. La fluvoxamina, un inibitore del CYP2C19, induce un aumento della concentrazione plasmatica del lansoprazolo fino a 4 volte.

##### *Farmaci che inibiscono il CYP3A4*

I farmaci che inibiscono il CYP3A4, quali chetoconazolo, itraconazolo, inibitori delle proteasi, macrolidi ecc. possono indurre un marcato aumento delle concentrazioni plasmatiche del lansoprazolo.

##### Effetti del lansoprazolo su altri farmaci

### *Chetoconazolo e itraconazolo*

L'assorbimento del chetoconazolo e dell'itraconazolo dal tratto gastrointestinale aumenta in presenza di acido gastrico. La somministrazione del lansoprazolo può essere causa di concentrazioni subterapeutiche del chetoconazolo e dell'itraconazolo; pertanto, tale associazione deve essere evitata. Lo stesso effetto può verificarsi in caso di associazione del lansoprazolo con altri farmaci dall'assorbimento pH-dipendente.

### *Digossina*

La somministrazione contemporanea di lansoprazolo e digossina può indurre un aumento dei livelli plasmatici di digossina. Pertanto, nei pazienti trattati con digossina, si consiglia di sottoporre a monitoraggio i livelli plasmatici e, se necessario, di modificare la dose di digossina.

### Farmaci metabolizzati dal CYP3A4

Il lansoprazolo può indurre un aumento delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati dal CYP3A4. Usare prudenza in caso di uso concomitante del lansoprazolo con farmaci metabolizzati da tale enzima.

### *Tacrolimus*

La somministrazione contemporanea del lansoprazolo induce un aumento delle concentrazioni plasmatiche del tacrolimus (un substrato del CYP3A e del P-gp). L'esposizione al lansoprazolo induce un aumento dell'esposizione media del tacrolimus fino all'81%. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di tacrolimus è opportuno in occasione dell'inizio o della fine di un trattamento contemporaneo con il lansoprazolo.

### *Carbamazepina*

Usare prudenza in caso di trattamento contemporaneo con carbamazepina (un substrato del CYP3A) e lansoprazolo. Tale associazione di farmaci può causare un aumento delle concentrazioni di carbamazepina e una riduzione delle concentrazioni di lansoprazolo.

### *Fenitoina*

Alcuni studi hanno dimostrato che può rendersi necessaria una riduzione del dosaggio della fenitoina (un substrato del CYP2C19 e del CYP2C9) in caso di somministrazione contemporanea con il lansoprazolo. Si consigliano prudenza e il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di fenitoina in occasione dell'inizio e della fine del trattamento con il lansoprazolo.

### *Warfarina*

Si consigliano prudenza e un monitoraggio più frequente in occasione dell'inizio o della fine di un trattamento contemporaneo con il lansoprazolo nei pazienti trattati con warfarina.

### *Teofillina*

Il lansoprazolo riduce le concentrazioni plasmatiche di teofillina del 14%. In alcuni pazienti può verificarsi una riduzione clinicamente rilevante. Usare prudenza in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci.

Non sono state dimostrate interazioni clinicamente rilevanti del lansoprazolo con farmaci anti-infiammatori non steroidei o con il diazepam. Non sono stati condotti studi formali di interazione con il lansoprazolo e i FANS.

Gli antiacidi e il sucralfato possono ridurre la biodisponibilità del lansoprazolo. Pertanto, la dose di lansoprazolo dovrebbe essere assunta almeno un'ora prima o un'ora dopo.

In vitro è stata osservata un'inibizione della proteina di trasporto P-glicoproteina (Pgp) da parte del lansoprazolo. Non si può escludere che il lansoprazolo possa compromettere i meccanismi di trasporto tramite tale proteina, con conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche dei substrati della P-gp, quali la digossina.

Usare prudenza in caso di uso concomitante del lansoprazolo e di farmaci con stretto indice terapeutico, in quanto gli effetti del lansoprazolo sul metabolismo di altri farmaci non sono ancora stati studiati per esteso.

Finora sono state riscontrate le seguenti interazioni tra il lansoprazolo ed alcuni antibiotici usati per una terapia eradicante:

<b>Medicinali somministrati contemporaneamente</b>	<b>Dosaggio e durata della somministrazione concomitante</b>	<b>Effetto*</b>
<b>lansoprazolo + claritromicina</b>	30 mg + 500 mg 3 volte/die per 5 giorni	Aumento dei livelli plasmatici di un metabolita della claritromicina del 16%; aumento della biodisponibilità del lansoprazolo del 19-32%
<b>lansoprazolo + amoxicillina</b>	30 mg + 1000 mg 3 volte/die per 5 giorni	Rallentato uptake di amoxicillina
<b>lansoprazolo + metronidazolo</b>	Non ancora studiato	
<b>lansoprazolo + claritromicina + amoxicillina</b>	30 mg + 500 mg + 1000 mg due volte/die per 5 giorni	Aumento della biodisponibilità e dell'emivita del lansoprazolo del 30%; aumento dei livelli plasmatici di un metabolita della claritromicina del 30%

\*Gli effetti della claritromicina sulla farmacocinetica del lansoprazolo dipendono probabilmente dal genotipo CYP2C19 del paziente. Un metabolizzatore debole avrà effetti più marcati di un metabolizzatore potente.

L'assunzione di cibo riduce la biodisponibilità del lansoprazolo: pertanto, si raccomanda di assumere il lansoprazolo prima del pasto.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione al lansoprazolo in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali non forniscono dati riconducibili ad effetti nocivi diretti o indiretti relativi alla gravidanza, allo sviluppo embrionale e fetale, al parto e allo sviluppo post-natale.

Pertanto, l'uso del lansoprazolo in gravidanza è sconsigliato.

Non è noto se il lansoprazolo venga escreto nel latte materno umano. Gli studi condotti sugli animali hanno dimostrato un'escrezione del lansoprazolo nel latte. Pertanto, è necessario decidere se proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la somministrazione del lansoprazolo, tenendo in considerazione i vantaggi dell'allattamento per il bambino e l'importanza della terapia con il lansoprazolo per la paziente.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Possono verificarsi reazioni avverse da farmaci, quali vertigini e fatigue (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). In queste condizioni, la capacità di reazione può essere ridotta. Tale effetto deve essere tenuto in considerazione se si guida o si usano macchinari. (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

#### 4.8. Effetti indesiderati

	<b>Comuni (&gt;1%)</b>	<b>Non comuni (0,1-1%)</b>	<b>Rari (0,01-0,1%)</b>	<b>Molto rari (&lt;0,01%)</b>
<b>Apparato gastrointestinale</b>	Nausea, diarrea, dolori di stomaco, costipazione, vomito, flatulenze e dispepsia		Secchezza delle fauci o della gola, glossite, candidiasi dell'esofago, pancreatite	Colite, stomatite e colorazione nerastra della lingua
<b>Cute e capelli</b>	Eczema, orticaria e prurito		Petecchie, porpora, caduta dei capelli, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica	
<b>Sistema nervoso</b>	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, insonnia, torpore, depressione, allucinazioni, confusione, vertigini e parestesie, sonnolenza, tremore	
<b>Fegato e reni</b>		Aumento degli enzimi epatici	Epatite, ittero e nefrite interstiziale	
<b>Sangue</b>			Trombocitopenia, eosinofilia, pancitopenia e agranulocitosi, anemia, leucopenia	Agranulocitosi
<b>Apparato cardiovascolare</b>			Edema periferico, palpitazioni e dolore toracico	
<b>Alterazioni muscoloscheletriche e del tessuto connettivo</b>			Dolori muscolari e articolari	
<b>Organi sensoriali</b>			Disturbi del gusto e disturbi visivi	
<b>Alterazioni dell'apparato endocrino</b>				Ginecomastia, galattorrea
<b>Disturbi generali</b>	Fatigue		Febbre, iperidrosi, costrizione bronchiale, impotenza e angioedema	Shock anafilattico, malessere generale
<b>Esami di laboratorio</b>				Aumento dei livelli del colesterolo e dei trigliceridi

#### 4.9. Sovradosaggio

Gli effetti di un sovradosaggio del lansoprazolo nell'uomo non sono noti (benché la tossicità acuta sia probabilmente bassa); di conseguenza, non è possibile formulare raccomandazioni per il loro trattamento. Tuttavia, in studi clinici sono state somministrate dosi giornaliere di lansoprazolo fino a 180 mg, senza che comparissero effetti indesiderati di rilievo.

Fare riferimento al paragrafo 4.8 Effetti indesiderati per i possibili sintomi di un sovradosaggio da lansoprazolo.

Il lansoprazolo non viene eliminato in maniera significativa con l'emodialisi. Se necessario, si consigliano lo svuotamento gastrico, la somministrazione di carbone vegetale e una terapia sintomatica.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC03.

Il lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Esso inibisce la fase finale della produzione dell'acido gastrico tramite l'inibizione dell'attività della  $H^+/K^+$  ATPasi delle cellule parietali dello stomaco. Tale inibizione è dose-dipendente e reversibile e l'effetto si esplica sia sulla secrezione basale che sulla secrezione stimolata dell'acido gastrico. Il lansoprazolo si concentra nelle cellule parietali e diventa attivo nel loro ambiente acido, dove reagisce con il gruppo sulfidrilico della  $H^+/K^+$  ATPasi, con conseguente inibizione dell'attività enzimatica.

#### Effetto sulla secrezione di acido gastrico:

Il lansoprazolo è un inibitore specifico della pompa protonica delle cellule parietali. Una singola dose orale di lansoprazolo di 30 mg inibisce la secrezione di acido gastrico in seguito a stimolazione con pentagastrina di circa l'80%. In seguito a una somministrazione giornaliera ripetuta per sette giorni, si ottiene un'inibizione della secrezione di acido gastrico di circa il 90%. L'effetto sulla secrezione basale dell'acido gastrico è analogo. Una singola dose orale di 30 mg riduce la secrezione basale di circa il 70% e, in tal modo, i sintomi del paziente vengono alleviati già a partire dalla prima dose. Dopo otto giorni di somministrazione ripetuta, la riduzione della secrezione basale è di circa l'85%. Con 30 mg/die si ottiene un rapido miglioramento della sintomatologia; la maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale guarisce entro 2 settimane, i pazienti con ulcera gastrica ed esofagite da reflusso guariscono entro 4 settimane.

### **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento e distribuzione:

Il lansoprazolo viene rapidamente inattivato dall'acido gastrico; di conseguenza, esso viene somministrato in forma di granuli con rivestimento gastroresistente, contenuti in capsule di gelatina. L'assorbimento dal duodeno è rapido e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 1,5-2 ore. La biodisponibilità dopo la somministrazione di una dose singola di 30 mg e dopo somministrazione giornaliera ripetuta è di circa l'80-90%. L'assunzione di cibo rallenta la velocità di assorbimento del lansoprazolo e ne riduce la biodisponibilità (AUC) di circa il 25%. Gli antiacidi e il sucralfato possono ridurre la biodisponibilità del lansoprazolo. Il legame del lansoprazolo con le proteine plasmatiche è di circa il 95%, ma tale fatto non possiede effetti rilevanti su altri farmaci legati alle proteine.

#### Metabolismo ed eliminazione:

Il metabolismo del lansoprazolo è catalizzato principalmente dall'enzima CYP2C19. Anche l'enzima CYP3A4 contribuisce al suo metabolismo. Il CYP2C19 mostra un polimorfismo genetico e il 2-6% della popolazione, chiamato metabolizzatori deboli, è omozigote per un allele CYP2C19 mutante ed è pertanto sprovvisto di un enzima CYP2C19 funzionale. L'esposizione al lansoprazolo nei metabolizzatori deboli è superiore di diverse volte rispetto ai metabolizzatori potenti.

L'emivita di eliminazione del lansoprazolo è di 1-2 ore. Durante il trattamento, l'emivita non cambia. Una singola dose di lansoprazolo inibisce la secrezione dell'acido gastrico per più di 24 ore. Dal momento che il lansoprazolo viene attivato all'interno delle cellule parietali, la sua concentrazione plasmatica non è in relazione con l'inibizione dell'acido gastrico. Il lansoprazolo viene metabolizzato principalmente nel fegato. Nel plasma sono stati identificati tre metaboliti: il sulfone, il 5-idrossi lansoprazolo e il sulfide. Tali metaboliti non possiedono alcun effetto rilevante sulla secrezione acida. Circa il 15-20% dei metaboliti viene secreto nelle urine e il rimanente nelle feci. Nelle urine sono stati identificati tre metaboliti: il 5-idrossi sulfone, il 5-idrossi sulfide e il 5-idrossi lansoprazolo. Nei pazienti affetti da cirrosi l'AUC del lansoprazolo è significativamente aumentata e l'emivita di eliminazione è prolungata, ma non sono stati rilevati segni di accumulo del lansoprazolo. La biodisponibilità del lansoprazolo non varia in modo rilevante nell'insufficienza renale. Negli anziani, l'eliminazione del lansoprazolo è leggermente ritardata.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva o genotossicità.

Due studi di carcinogenesi nel ratto hanno evidenziato che il lansoprazolo induce in maniera dose-dipendente iperplasia e carcinoidi delle cellule ECL gastriche,, associati a ipergastrinemia dovuta all'inibizione della secrezione acida e atrofia retinica. L'atrofia retinica si verificava non prima di 18 mesi di trattamento. Questo fenomeno non è stato osservato nella scimmia, nel cane e nel topo. Nel topo sono comparsi un'iperplasia dose-dipendente delle cellule gastriche ECL, tumori epatici e adenomi della rete testis. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

I risultati di studi sul potenziale carcinogeno evidenziano che, nel ratto, la terapia con il lansoprazolo è associata a un'iperplasia delle cellule di Leydig e a tumori benigni di dette cellule.

In studi condotti nel ratto è stata riscontrata, altresì, una metaplasia intestinale. La rilevanza clinica di questi dati è ancora sconosciuta.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

Granuli di zucchero (saccarosio e amido di mais)  
Sodio laurilsolfato  
Meglumina  
Mannitolo  
Ipromellosa  
Macrogol 6000  
Talco  
Polisorbato 80  
Titanio diossido (E 171)  
Copolimero acido metacrilico etil acrilato, 1:1, dispersione 30 %

#### Rivestimento della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)

In aggiunta, per il Lansoprazolo 15 mg:  
Giallo di chinolina (E 104)

[Da implementare localmente]

## **6.2. Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3. Periodo di validità**

3 anni

## **6.4. Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggerlo dall'umidità.

## **6.5. Natura e contenuto della confezione**

Blister alluminio/alluminio (Alu/OPA/PVC/PE)

*Lansoprazolo 15 mg:*

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

*Lansoprazolo 30 mg:*

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

[Da implementare localmente]

## **6.6. Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

[Da implementare localmente]

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da implementare localmente]

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

[Da implementare localmente]

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

[Da implementare localmente]

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**