

BIJLAGE I

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN HET
GENEESMIDDEL, TOEDIENINGSWEG, AANVRAGER, HOUDERS VAN DE
VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<u>Lidstaat</u>	<u>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</u>	<u>Aanvrager</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Oostenrijk	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
Denemarken	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
Duitsland	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
Finland	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
Zweden	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik
			Lansocid	30 mg	Maagsapresistente capsule, hard	Oraal gebruik

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN DE REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN
DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, OPGESTELD DOOR HET
EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

ALGHEELE SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, GASTRORESISTENTE CAPSULES, HARD (zie bijlage I)

Lansoprazol 15 mg, 30 mg, gastroresistente capsules, hard, werden voor arbitrage doorverwezen overeenkomstig artikel 29 van Richtlijn 2001/83/EG van de Raad, als gewijzigd, nadat door Duitsland tijdens een procedure van wederzijdse erkenning waarin Finland als rapporterende lidstaat optrad, ongerustheid was geuit. De samenvatting van de productkenmerken van het referentiemiddel in Duitsland bevat geen indicaties die betrekking hebben op het gelijktijdige gebruik van NSAID's en de behandeling en profylaxe van door deze samenstellingen veroorzaakte maag- en duodenumulcera.

- Behandeling van NSAID-geassocieerde benigne maag- en duodenumulcera bij patiënten die continue NSAID-behandeling nodig hebben

Maagzuur staat centraal in de pathogenese van gastro-duodenale ulcera en maagzuurremming is doelmatig gebleken voor de genezing van NSAID-geïnduceerde ulcera. Bij patiënten die NSAID-medicatie blijven gebruiken, wordt het genezingsproces vertraagd.

Agrawal et al. heeft een dubbelblinde RCT-studie uitgevoerd onder patiënten met maagulcera, aan wie continu vaste doses NSAID's werden toegediend. Patiënten werden gerandomiseerd tot behandeling met ranitidine, 150 mg tweemaal daags dan wel lansoprazol, 15 mg resp. 30 mg, eenmaal daags gedurende acht weken. De genezing werd endoscopisch beoordeeld in week 4 en week 8. Na 8 weken behandeling werd genezing waargenomen bij 61 (53%) van 115 patiënten, 81 (69%) van 118 patiënten en 85 (73%) van 117 patiënten die ranitidine, lansoprazol, 15 mg resp. lansoprazol 30 mg toegediend kregen ($P < 0,05$ voor ranitidine vs. beide doseringen lansoprazol). Na 4 weken bedroegen de desbetreffende genezingspercentages 30%, 47% en 57%. Voor duodenumulcera ($n=46$) varieerden de genezingspercentages tussen 81% en 93% na 8 weken in de 3 behandelgroepen. De veiligheid was vergelijkbaar in alle groepen. **Matsukawa et al.** evalueerde in een ongecontroleerd onderzoek de werkzaamheid van lansoprazol, 15 mg en 30 mg bij 47 patiënten met NSAID-geïnduceerde gastro-duodenale ulcera. Patiënten met duodenumulcera ($n=3$) werden gedurende 6 weken behandeld en patiënten met maagulcera ($n=42$) of meervoudige ulcera ($n=5$) gedurende 8 weken. Het algehele genezingspercentage bedroeg volgens de Sakitas-classificatie 95%. Het percentage S2-genezing (goede genezing) bedroeg 35%. **Campbell et al.** evalueerde het effect van voorbehandeling van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-infectie op genezingspercentages voor maagulcera bij patiënten aan wie NSAID's en maagzuursecretieremmende medicatie werden toegediend in samengevoegde analyses van twee identieke, dubbelblinde RCT-studies waarin lansoprazol vergeleken werd met ranitidine. In totaal deden 692 patiënten mee aan het onderzoek. Eenvoudige genezingspercentages (onafhankelijk van de *H. pylori*-status) waren na 8 weken 66%, 74% resp. 50% voor de groepen lansoprazol 15 mg, lansoprazol 30 mg en ranitidine; $P < 0,001$). Bij patiënten met een *H. pylori*-infectie, die NSAID's kregen, werd de genezing van de maagulcer aanzienlijk versterkt met een maagzuursecretieremmend middel (70% vs. 61%; $P < 0,05$). In een als samenvatting gepubliceerd onderzoek (**Goldstein et al.**) bedroegen de genezingspercentages 64% en 76% voor de 15 mg- resp. 30 mg-dosering, in week 8. In week 4 bedroegen de genezingspercentages 44% resp. 51% voor de 15 mg- resp. 30 mg-dosering.

De protonpompremmers, omeprazol, lansoprazol en pantoprazol worden alle hoofdzakelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 isoform CYP2C19. Alle drie hebben een zeer beperkt potentieel voor geneesmiddelinteracties op CYP-niveau (**Unge and Andersson 1997**). Interactie met NSAID's is niet voorgesteld.

- Profylaxe van NSAID-geassocieerde maag- en duodenumulcera en verlichting van de symptomen bij patiënten die continue NSAID-behandeling nodig hebben

Er zijn drie publicaties over het klinische bewijs voor het voorkomen van NSAID-gerelateerde ulcera voorgelegd. **Lai et al.** bestudeerde 123 patiënten met ulcercomplicaties in verband met het gebruik van laaggedoseerde aspirine en die geïnfecteerd waren met *H.pylori*. Na succesvolle genezing van de ulcera en eradicatie van *H. pylori* werden patiënten gerandomiseerd voor behandeling met lansoprazol 30 mg of placebo in aanvulling op aspirine 100 mg dagelijks gedurende 12 maanden. Het primaire eindpunt was de terugkeer van ulcercomplicaties. Tijdens de follow-up keerden ulcercomplicaties terug bij 9 op 61 patiënten (14,8%) in de placebo-groep in vergelijking met 1 op 62 patiënten (1,6%) in de lansoprazol-groep (P=0,008). **Graham et al.** voerde een prospectieve, dubbelblinde RCT-studie uit onder 537 patiënten zonder *H. pylori*-infectie, die langdurige gebruikers van NSAID's waren met een geschiedenis van endoscopisch gedocumenteerde maagulcera. Patiënten werden gerandomiseerd voor toediening van placebo, misoprostol of lansoprazol, 15 mg resp. 30 mg gedurende 12 weken. De status van de ulcera werd via endoscopie vastgesteld op week 4, 8 en 12. Tegen week 12 beliepen de percentages *ulcus ventriculi*-vrije patiënten 51%, 93%, 80% en 82% voor resp. placebo, misoprostol, lansoprazol, 15 mg en lansoprazol, 30 mg. Het gebruik van maagzuurremmers was aanmerkelijk geringer onder patiënten in de lansoprazol-groepen vergeleken met patiënten in de misoprostol- resp. placebo-groepen. Patiënten in de lansoprazol-groepen hadden beduidend minder buikpijn dan patiënten in de misoprostol-groep. **Lai et al.** onderzocht 43 patiënten bij wie een maagulcer was vastgesteld en die geïnfecteerd bleken met *H. pylori* terwijl zij NSAID's toegediend kregen. Patiënten kregen een eradicatiebehandeling gevolgd door lansoprazol, 30 mg gedurende 4 weken. Patiënten met genezen ulcera en eradicatie van *H. pylori* ontvingen vervolgens een dagelijkse dosis naproxen, 750 mg en werden gerandomiseerd voor toediening van lansoprazol, 30 mg of geen behandeling gedurende 8 weken. Het primaire eindpunt was de terugkeer van symptomatische en gecompliceerde ulcera gedurende 8 weken. In week 8 werd ook een endoscopie uitgevoerd. De cumulatieve incidentie van symptomatische en gecompliceerde gastro-duodenale ulcera in week 8 bedroeg 4,5% in de lansoprazol-groep resp. 42,9% in de niet-behandelde groep (P=0,0025).

Baten/risico-overwegingen

Uit de door de aanvrager ingediende bibliografische gegevens blijkt dat bij patiënten aan wie continue NSAID-medicatie wordt toegediend, lansoprazol werkzaam is voor het genezen van maagulcera dan H₂-receptorantagonist en dat de genezingspercentages aanvaardbaar zijn alhoewel iets lager dan gerapporteerd voor omeprazol. Er zijn slechts weinig gegevens voorhanden betreffende genezingspercentages voor duodenumulcera maar hiervan is bekend dat zijn over het algemeen beter genezen dan maagulcera als gevolg van onderdrukking van maagzuursecretie. De beperkte gegevens met betrekking tot lansoprazol ondersteunen dit. Er zijn geen formele interactiestudies met lansoprazol en NSAID'S uitgevoerd. Diverse klinische onderzoeken alsook een ruime klinische ervaring heeft niet aangetoond dat er een interactie bestaat tussen lansoprazol en NSAID's indien gelijktijdig toegediend. Bovendien is uit geen enkele studie interactie gebleken tussen omeprazol en verschillende NSAID's. Het ontbreken van studies naar de interactie met NSAID's moet op adequate wijze in de samenvatting van de productkenmerken worden weergegeven.

De ingediende bibliografische gegevens leveren bewijs ter ondersteuning van de volgende indicaties:

- Behandeling van NSAID-geassocieerde benigne maag- en duodenumulcera bij patiënten die continue NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-geassocieerde benigne maag- en duodenumulcera bij patiënten die risico lopen op het nodig hebben van continue NSAID-behandeling.

Een indicatie die verlichting van symptomen in deze populatie omvat, wordt evenwel niet voldoende ondersteund. In vergelijking met placebo reduceerde lansoprazol de behoefte aan maagzuurremmers in een van de onderzoeken maar met betrekking tot de symptomen is er geen significant verschil aangetoond.

Derhalve kan de baten/risicoverhouding van Lansoprazol HEXAL, 15 mg, 30 mg in de voorgestelde indicatie als gunstig worden beschouwd.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het verwijzingsverzoek tot doel had overeenstemming te bereiken over de samenvatting van de productkenmerken gezien de indicatie;
- de door de aanvrager voorgestelde samenvatting van de productkenmerken is beoordeeld op grond van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke bespreking binnen het Comité,

adviseert het CHMP de vergunningen voor het in de handel brengen te verlenen met een gewijzigde versie van de samenvatting van de productkenmerken zoals weergegeven in bijlage III voor Lansoprazol HEXAL en aanverwante namen (zie bijlage I).

BIJLAGE III

AANGEPASTE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VAN DE RMS

Nota: Deze samenvatting van productkenmerken was een bijlage van de Commissie beslissing van dit krachtens artikel 29 verwijzingsverzoek inzake lansoprazol bevattende geneesmiddelen. De tekst was geldig op dat moment.

Na de Commissie beslissing zullen de bevoegde autoriteiten van de lidstaten de product informatie aanpassen naargelang dit vereist is. Bijgevolg komt deze samenvatting van productkenmerken niet noodzakelijkerwijs overeen met de huidige tekst.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lansoprazol en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 15 mg gastroresistente capsule, hard
Lansoprazol en geassocieerde namen (zie Bijlage I), 30 mg gastroresistente capsule, hard

[Zie Bijlage I – Landspecifieke informatie invoegen]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde capsule bevat 15 of 30 mg lansoprazol.

[Landspecifieke informatie invoegen]

Voor hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Gastroresistente capsule, hard

15 mg:

Ondoorzichtige, gele harde gelatinecapsule die pellets bevat met een maagzuurresistente coating.

30 mg:

Ondoorzichtige, witte harde gelatinecapsule die pellets bevat met een maagzuurresistente coating.

[Landspecifieke informatie invoegen]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van ulcus duodeni en maagulcus bevestigd door endoscopies of radiografie.
- Behandeling van reflux oesophagitis.
- Langdurige profylaxe van reflux oesophagitis.
- Zollinger-Ellison syndroom.
- Behandeling van NSAID-geassocieerde benigne maag- en duodenumulcera bij patienten die continue NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-geassocieerde maag- en duodenumulcera bij patienten die risico lopen op het nodig hebben van continue NSAID-behandeling.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van ulcus duodeni:

De aanbevolen dosering is 30 mg één maal daags gedurende 2 weken. Bij patienten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende twee extra weken.

Behandeling van maagulcus:

De aanbevolen dosering is 30 mg één maal daags gedurende 4 weken. De ulcus geneest meestal binnen 4 weken, maar patienten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende vier extra weken.

Behandeling van reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering van lansoprazol is 30 mg één maal daags gedurende 4 weken. Bij patienten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende vier extra weken.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

15 mg één maal daags. De dosering kan indien nodig worden verhoogd tot maximaal 30 mg daags.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen aanvangsdosering is 60 mg één maal daags. De dosis moet individueel worden aangepast en de behandeling moet worden voortgezet zolang dit nodig is. Dagelijkse doseringen tot 180 mg zijn toegepast. Als de vereiste dagelijkse dosering hoger is dan 120 mg dan moet deze in twee doses verdeeld over de dag gegeven worden.

Benigne NSAID-geassocieerde maagulcera en ulcus duodeni:

30 mg één maal daags gedurende vier weken. Bij patienten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden kan de behandeling nog vier weken worden voortgezet. Voor risicopatiënten of patienten met ulcera die moeilijk te genezen zijn, moet een langere kuur en/of een hogere dosering worden overwogen.

Profylaxe of NSAID-geassocieerde maagulcera en ulcus duodeni bij patienten die voortdurende NSAID-behandeling nodig hebben:

15 mg één maal daags. Als de behandeling niet slaagt, moet de dosering 30 mg één maal daags worden gebruikt.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux ziekte:

De aanbevolen dosering is 15 mg of 30 mg één maal daags. Verlichting van de symptomen wordt snel verkregen. Individuele aanpassing van de dosering moet worden overwogen. Als de symptomen niet binnen 4 weken zijn verminderd met een dagelijkse dosering van 30 mg wordt verder onderzoek aanbevolen.

Nier- of leverinsufficiëntie:

Het is niet nodig de dosering te veranderen bij patiënten met nierinsufficiëntie. De normale dagelijkse dosering van 30 mg moet bij deze patienten echter niet worden overschreden. Zorg moet worden betracht bij de toediening van lansoprazol bij patienten met licht tot matig-ernstige leverinsufficiëntie. Bij patienten met lichte insufficiëntie mag de dosering niet hoger zijn dan 30 mg. Bij patienten met matig-ernstige leverinsufficiëntie moet de dosering beperkt worden tot 15 mg daags. Door het gebrek aan gegevens bij patienten met ernstige leverinsufficiëntie mogen deze patienten niet behandeld worden met lansoprazol (zie rubriek 4.4 “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Kinderen:

Lansoprazol wordt niet aanbevolen bij kinderen omdat de veiligheid en werkzaamheid in deze populatie nog niet zijn vastgesteld.

Ouderen: Door de vertraagde eliminatie van lansoprazol bij ouderen kan het noodzakelijk zijn de behandeling tot te dienen in doseringen van 15-30 mg, aangepast aan de individuele eisen. De dagelijkse dosering bij ouderen mag echter niet hoger zijn dan 30 mg.

De capsules worden in hun geheel met vloeistof ingenomen. De capsules mogen geleege worden maar de inhoud mag niet worden gekauwd of gemalen. Gelijktijdig eten vertraagt en vermindert de absorptie van lansoprazol. Dit geneesmiddel heft het beste effect als het op de lege maag wordt ingenomen.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor lansoprazol of een of meer van de hulpstoffen van het product.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De diagnoses gastro-duodenaal ulcus en reflux oesophagitis moet worden bevestigd door endoscopie of een ander geschikt diagnosemiddel. Reflux oesophagitis wordt niet altijd gepresenteerd als ulceratie en/of zichtbare beschadiging, daarom is in bepaalde gevallen endoscopie alleen niet voldoende. De mogelijkheid van een maligne maagtumor moet worden uitgesloten vóór het initiëren van de behandeling van maagulcera met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

Lansoprazol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met ernstige leverdysfunctie. (Zie Rubriek 4.2 “Dosering en wijze van toediening”)

Lansoprazol heeft een soortgelijk werkingsmechanisme als omeprazol en beide verhogen de pH in de maag; de volgende verklaring is analoog aan omeprazol. Afname van de zuurgraad in de maag als gevolg van lansoprazol verhoogt het aantal bacteriën dat normaalgesproken in het maagdarmsstelsel aanwezig is. Behandeling met lansoprazol kan leiden tot een iets verhoogd risico op maagdarminfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Bij patiënten die lijden aan gastro-duodenaal ulcus moet de mogelijkheid van *H. pylori* infectie als etiologische factor worden overwogen.

Indien lansoprazol, in combinatie met antibiotica, wordt gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori*, dienen tevens de aanwijzingen voor gebruik van deze antibiotica te worden opgevolgd.

Vanwege de beperkte veiligheidsgegevens voor patiënten die onderhoudstherapie gebruiken voor een periode langer dan 1 jaar moet bij deze patiënten regelmatige beoordeling van de behandeling en een grondige batenanalyse worden verricht (zie “5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek”).

Indien bij langdurig gebruik (>1 jaar) klachten van het oog ontstaan, moet een oogarts worden geraadpleegd.

Patiënten met zelden voorkomende erfelijke problemen op het gebied van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen geassocieerd met cytochroom P450

Omdat lansoprazol gemetaboliseerd wordt via een geneesmiddelmetaboliserend enzymstelsel geassocieerd met cytochroom P450 (CYP2C19 en CYP3A4), zijn interacties met geneesmiddelen die via hetzelfde enzymstelsel gemetaboliseerd worden mogelijk.

De effecten van andere geneesmiddelen op lansoprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen kunnen de plasmaconcentratie van lansoprazol verhogen. Fluvoxamine, een remmer van CYP2C19, maakte de plasmaconcentraties van lansoprazol maximaal vier maal zo hoog.

Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen

Geneesmiddelen die CYP3A4 remmen, zoals ketokonazol, itraconazol, proteaseremmers, macroliden etc kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol duidelijk verhogen.

De effecten van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Ketoconazol en itraconazol

De absorptie van ketoconazol en itraconazol uit het maagdakanaal wordt verbeterd door de aanwezigheid van maagzuur. Toediening van lansoprazol kan leiden tot subtherapeutische concentraties

van ketoconazol en itraconazol en de combinatie moet daarom vermeden worden. Het effect kan ook aanwezig zijn als lansoprazol gecombineerd wordt met andere geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie.

Digoxine

Gelijktijdige toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde plasmadigoxinespiegels. Bij patiënten die digoxine gebruiken moeten de plasmaspiegels daarom worden gecontroleerd en de dosis digoxine indien nodig worden aangepast.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4

Lansoprazol kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4. Voorzichtigheid is geboden bij combinatie van lansoprazol met geneesmiddelen die door dit enzym worden gemetaboliseerd.

Tacrolimus

Gelijktijdige toediening van lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Lansoprazolblootstelling verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met maximaal 81%. Controle van de concentraties tacrolimus in het plasma wordt geadviseerd als gelijktijdige behandeling met lansoprazol wordt geïnitieerd of geëindigd.

Carbamazepine

Voorzichtigheid wordt geadviseerd gedurende gelijktijdige behandeling met carbamazepine (een CYP3A substraat) en lansoprazol. Deze geneesmiddelencombinatie kan leiden tot verhoogde carbamazepineconcentraties en tot verlaagde lansoprazolconcentraties.

Fenytoïne

Uit onderzoek is gebleken dat de dosering fenytoïne (CYP2C19 en CYP2C9 substraat) wellicht moet worden verlaagd bij gelijktijdige toediening met lansoprazol. Voorzichtigheid en controle van de fenytoïne plasmaconcentraties wordt geadviseerd bij het initiëren en eindigen van behandeling met lansoprazol.

Warfarine

Voorzichtigheid en een verhoogde worden geadviseerd bij het initiëren of beëindigen van gelijktijdige behandeling met lansoprazol bij met warfarine behandelde patiënten.

Theofylline

Lansoprazol geeft een 14% vermindering van de plasmaconcentraties van theofylline. Bij individuele patiënten kan een klinisch relevante daling optreden. Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij combinatie van de twee geneesmiddelen.

Klinisch significante interacties van lansoprazol met NSAIDs of diazepam zijn niet aangetoond. Officiële interactie-onderzoeken met lansoprazol en NSAIDs zijn niet uitgevoerd.

Antacida en sucralfaat kunnen leiden tot een vermindering van de biologische beschikbaarheid van lansoprazol. De dosis lansoprazol moet daarom tenminste een uur eerder of later worden genomen.

Waargenomen is dat het transporteiwit P-glucoproteïne (Pgp) in vitro remt. Het kan niet worden uitgesloten dat lansoprazol het transport via dit eiwit beïnvloedt, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van P-gp substraten zoals digoxine.

Voorzichtigheid is geboden bij het combineren van lansoprazol met geneesmiddelen die een smalle therapeutische index hebben, omdat het effect van lansoprazol op het metabolisme van andere geneesmiddelen niet uitgebreid is onderzocht.

De volgende interacties tussen lansoprazol en bepaalde antibiotica die gebruikt worden bij eradicatortherapie zijn tot nu toe gevonden:

Gelijktijdig toegediende geneesmiddelen	Dosering en duur van de gecombineerde toediening	Effect*
lansoprazol + clarithromycine	30 mg + 500 mg 3 maal daags gedurende 5 dagen	Verhoogde plasmaspiegels van een clarithromycinemetabooliet met 16%; verhoogde biologische beschikbaarheid van lansoprazol met 19 % tot 32 %
lansoprazol + amoxicilline	30 mg + 1000 mg 3 maal daags gedurende 5 dagen	Vertraagt de opname van amoxicilline
lansoprazol + metronidazol	Nog niet onderzocht	
lansoprazol + clarithromycine + amoxicilline	30 mg + 500 mg + 1000 mg twee maal daags gedurende 5 dagen	Verhoogde biologische beschikbaarheid en halfwaardetijd van lansoprazol met elk 30%; verhoogde plasmaspiegels van een clarithromycinemetabooliet met 30%

*De effecten van clarithromycine op de farmacokinetiek van lansoprazol zijn waarschijnlijk afhankelijk van het CYP2C19 genotype van de patiënt. Een slechte metaboliser zou duidelijkere effecten hebben dan een extensieve metaboliser.

De inname van voedsel vermindert de biologische beschikbaarheid van lansoprazol: geadviseerd wordt lansoprazol vóór de maaltijd in te nemen.

4.6. Zwangerschap en borstvoeding

Voor lansoprazol zijn geen klinische gegevens over gebruik in de zwangerschap beschikbaar. Uit dieronderzoek zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten gebleken met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van foetus/embryo, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Daarom wordt het gebruik van lansoprazol tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Het is niet bekend of lansoprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit dieronderzoek is uitscheiding van lansoprazol in de moedermelk gebleken. Een beslissing over het voortzetten/stoppen van de borstvoeding of het voortzetten/stoppen van de behandeling met lansoprazol moet worden genomen rekening houdende met het profijt van borstvoeding voor het kind en het profijt van behandeling met lansoprazol voor de moeder.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen van het geneesmiddel zoals duizeligheid en vermoeidheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8 bijwerkingen). Onder die omstandigheden kan het reactievermogen afnemen. Daarmee moet rekening worden gehouden bij deelname aan het verkeer en het gebruik van machines. (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

4.8. Bijwerkingen

	Vaak (>1%)	Soms (0.1-1%)	Zelden (0.01-0,1%)	Zeer zelden (<0,01%)
Maagdarmsstelsel	misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, flatulentie en dyspepsie.		Droge mond of keel, glossitis, candidiasis van de oesofagus, pancreatitis	colitis, stomatitis en zwarte tong.
Huid en haar	eczeem, urticaria en jeuk.		petechiën, purpura, haarverlies, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse.	
Zenuwstelsel	hoofdpijn, duizeligheid		Rusteloosheid, slapeloosheid, sufheid, depressie, hallucinatie, verwarring, vertigo en paresthesie, slaperigheid, tremor.	
Lever en nieren		Verhoging van de leverenzymspiegels.	hepatitis, icterus en interstitiële nefritis.	
Bloed			trombocytopenie, eosinofilie, pancytopenie en agranulocytose, anemie, leukopenie.	agranulocytose
Cardiovasculair			Perifeer oedeem, hartkloppingen en pijn op de borst.	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen			Spier- en gewrichtspijn	
Zintuigen			Smaakstoornissen en gezichtsstoornissen	
Endocriene aandoeningen				gynecomastie, galactorrhoea.
Algemeen	vermoeidheid.		koorts, hyperhidrose, bronchusvernauwing, impotentie en angioedeem.	anafylactische shock, algehele malaise
Onderzoeken				Stijging van de cholesterol- en de triglyceridenspiegels

				1.
--	--	--	--	----

4.9. Overdosering

De effecten van overdosering bij de mens zijn onbekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en daarom kunnen geen instructies voor de behandeling worden gegeven. Dagelijkse doseringen van maximaal 180 mg lansoprazol zijn echter in trials toegediend zonder significante bijwerkingen. Zie rubriek 4.8. Bijwerkingen voor mogelijke symptomen van lansoprazol-overdosering. Lansoprazol wordt niet significant geëlimineerd door hemodialyse. Indien noodzakelijk worden maaglediging, koolstof en symptomatische behandeling aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC03.

Lansoprazol is een gastrische protonpompremmer die de laatste stap in de maagzuurproductie remt door remming van de activiteit van H^+/K^+ ATPase van de pariëtale cellen in de maag. De remming is dosisafhankelijk en reversibel en het effect is van toepassing op zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie in de maag. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in hun zure omgeving, waarop het reageert met de sulfhydrylgroep van H^+/K^+ ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Effect op de maagzuursecretie:

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale celprotonpomp. Een enkele orale dosis lansoprazol 30 mg remt de pentagastrinegestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt. Het heft een overeenkomstig effect op de basale secretie van maagzuur. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ongeveer 70% en de symptomen van de patiënt worden daardoor verlicht vanaf de allereerste dosis. Na acht dagen herhaalde toediening is de verlaging ongeveer 85%. Een snelle verlichting van de symptomen wordt verkregen met 30 mg daags en de meeste patienten met ulcus duodeni herstellen binnen 2 weken, patienten met een maagulcus of met reflux oesophagitis binnen 4 weken.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie:

Lansoprazol wordt snel geïnactiveerd door maagzuur en lansoprazol wordt daarom toegediend als maagzuurresistente granules in een gelatine capsule. De absorptie vanuit het duodenum is snel en de piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5-2,0 uur. De biologische beschikbaarheid na een enkele dosering van 30 mg en na herhaalde dagelijkse toediening is 80-90%. De inname van voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid (AUC) met circa 25%. Antacida en sucralfaat kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. De plasmaeiwitbinding van lansoprazol is circa 95%, maar er is niet gebleken dat dit een significant effect heft op andere eiwitgebonden geneesmiddelen.

Metabolisme en eliminatie:

Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk gekatalyseerd door het enzym CYP2C19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme. CYP2C19 is onderworpen aan genetisch polymorfisme 2-6% van de populatie, *poor metabolisers* (PMs) genoemd, is homozygoot voor een mutant CYP2C19 allele en daardoor ontbreekt een functioneel CYP2C19 enzym. De blootstelling van lansoprazol is zeven maal zo hoog PMs dan in *extensive metabolisers* (EMs).

De eliminatiehalfwaardetijd is 1,-2, uur. Er is geen verandering in halfwaardetijd tijdens de behandeling. Een enkele dosis lansoprazol heft een remmend effect op de maagzuursecretie dat meer dan 24 uur duurt. Omdat lansoprazol geactiveerd wordt in de pariëtale cellen, is de plasmaconcentratie niet gerelateerd aan maagzuurremming. Lansoprazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd in de lever. Drie metabolieten zijn geïdentificeerd in het plasma: het sulfoon, 5-hydroxy lansoprazol en het sulfide. Deze metabolieten hebben geen significant effect op de zuursecretie. Ongeveer 15-50% van de metabolieten wordt uitgescheiden in de urine en de rest in de feces. Drie metabolieten zijn geïdentificeerd in de urine: 5-hydroxy sulfoon, 5-hydroxy sulfide en 5-hydroxy lansoprazol. Bij patiënten met cirrose is de AUC van lansoprazol significant toegenomen en is de eliminatiehalfwaardetijd verlengd, maar er zijn geen tekenen van accumulatie van lansoprazol ontdekt. De biologische beschikbaarheid van lansoprazol is niet significant veranderd bij nierinsufficiëntie. De eliminatie van lansoprazol bij ouderen is iets vertraagd.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciaal risico voor de mens op basis van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, repeated dose toxiciteit, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL cel hyperplasie en ECL cel carcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van remming van zuursecretie en retinale atrofie. Retinale atrofie trad pas op na 18 maanden behandeling. Dit werd niet gezien bij apen, honden of muizen. Bij muizen ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL cel hyperplasie alsmede levertumoren en adenoma van de testis. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Uit de resultaten van onderzoeken naar het carcinogeen potentieel blijkt dat lansoprazoltherapie geassocieerd is met Leydig cel hyperplasie en benigne Leydig cel tumoren bij ratten.

Intestinale metaplasie is vastgesteld bij dieronderzoek bij ratten. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Suikersferen (sucrose en maïszetmeel)
Natriumlaurilsulfaat
Meglumine
Mannitol
Hypromellose
Macrogol 6000
Talk
Polysorbaat 80
Titaandioxide (E 171)
Metacrylzuur/ethylacetaat copolymeer, 1:1, dispersie 30 %

Capsule:

Gelatine
Titaandioxide (E 171)

Bovendien voor Lansoprazol 15 mg:
Chinolinegeel (E 104)

[Landspecifieke informatie invoegen]

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

3 jaar

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

Bewaren in de originele verpakking om te beschermen tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

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

Lansoprazol 15 mg:

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

Lansoprazol 30 mg:

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

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgroottes verkrijgbaar zijn.

[Landspecifieke informatie invoegen]

6.6. Instructies voor gebruik en verwerking

Geen bijzondere vereisten.

[Landspecifieke informatie invoegen]

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Landspecifieke informatie invoegen]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Landspecifieke informatie invoegen]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Landspecifieke informatie invoegen]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST