

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS
AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg gélules gastro-resistentes	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansoprazole BEXAL 30 mg gélules gastro-resistentes	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Alemanha	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Finlândia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansopon 30 mg	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Luxemburgo	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE LANSOPON CÁPSULAS DURAS GASTRO-RESISTENTES 15 MG E 30 MG (ver Anexo I)

O medicamento Lansopon cápsulas duras gastro-resistentes com as apresentações de 15 mg e 30 mg foi objecto de um pedido de arbitragem ao abrigo do artigo 29º da Directiva 2001/83/CE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, na sequência de questões levantadas pela Alemanha no âmbito de um procedimento de Reconhecimento Mútuo em que a Finlândia foi o Estado-Membro de referência. As questões levantadas referiam-se a discrepâncias relativamente aos produtos de referência no que diz respeito à posologia.

Erradicação do *Helicobacter pylori* e cicatrização da úlcera péptica

Está demonstrado que a erradicação do *Helicobacter pylori* está na base da cura definitiva da úlcera do duodeno e da maioria das úlceras gástricas. Está também demonstrado que a erradicação da bactéria evita a recidiva sem necessidade de qualquer terapêutica de manutenção com anti-secretores.

Em estudos especificamente concebidos, a administração de lansoprazole 30 mg em combinação com amoxicilina 1 g e claritromicina 250 mg ou 500 mg ou metronidazole 400 mg em duas tomas diárias esteve associada a taxas de erradicação que oscilaram entre os 71 e os 94%, tendo as taxas de cicatrização sido geralmente de >80%. Os dados preliminares sugerem que a terapêutica de erradicação com base no lansoprazole é eficaz em crianças e idosos. A terapêutica tripla envolvendo um inibidor da bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina ou metronidazole é o tratamento mais amplamente aceite para a infecção por *Helicobacter pylori*. A combinação de lansoprazole com um ou dois antibióticos revelou resultados equivalentes na erradicação do *Helicobacter pylori*. Na terapêutica tripla com base num inibidor da bomba de prótons são alcançados melhores resultados com um tratamento de 14 dias do que com um de 7 dias.

Uma meta-análise dos estudos comparando a terapêutica tripla com um inibidor da bomba de prótons, claritromicina e amoxicilina, em duas tomas diárias e duração de uma semana, com as terapêuticas combinando um inibidor da bomba de prótons, claritromicina e nitroimidazole na erradicação do *Helicobacter pylori* produziu provas de uma eficácia similar na erradicação da bactéria.

A combinação do lansoprazole com um antibiótico (“terapêutica dupla”) ou dois antibióticos (“terapêutica tripla”) registou uma taxa de erradicação do *Helicobacter pylori* entre os 80 e os 90%. A terapêutica tripla permite a erradicação do *Helicobacter pylori* em mais de 85% dos casos nos pacientes com úlcera péptica.

Considerações risco/benefício

Os dados disponíveis suportam a utilização de lansoprazole-amoxicilina-claritromicina como tratamento de primeira linha. Em caso de resistência à claritromicina ou de falência terapêutica, pode ser utilizada a combinação lansoprazole-amoxicilina-metronidazole e, em caso de alergia aos beta-lactâmicos, é aconselhável a combinação lansoprazole-claritromicina-metronidazole. Contudo, para evitar falência da terapêutica, devem ser tidos em considerações padrões locais de resistência bacteriana, bem como normas orientadoras locais.

A relação risco/benefício de Lansopon 15 mg e Lansopon 30 mg é considerada favorável na condição de que sejam incluídas no RCM informações adequadas sobre a terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- o objecto da arbitragem era chegar a um acordo sobre o Resumo das Características do Medicamento relativamente à posologia para a terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*;
- o Resumo das Características do Medicamento proposto pelo requerente foi avaliado com base na documentação apresentada e na discussão científica no seio do Comité,

o CHMP recomendou a concessão das Autorizações de Introdução no Mercado para o medicamento Lansopon e denominações associadas (ver anexo I) com o Resumo das Características do Medicamento alterado tal como consta do anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO CORRIGIDO DO ESTADO MEMBRO DE REFERÊNCIA

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do Artigo 29 para os medicamentos contendo de lansoprazol. O texto era válido à data da Decisão da Comissão.

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Lansoprazol e nomes associados (ver Anexo I), 15 mg cápsula gastrorresistente

Lansoprazol e nomes associados (ver Anexo I), 30 mg cápsula dura, gastro-resistente

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula dura contém 15 ou 30 mg de lansoprazol.

[Para ser completado a nível nacional]

Excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula dura, gastro-resistente

15 mg:

Cápsula de gelatina dura, amarela opaca, contendo *pellets* com revestimento entérico.

30 mg:

Cápsula de gelatina dura, branca opaca, contendo *pellets* com revestimento entérico.

[Para ser completado a nível nacional]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da úlcera duodenal e da úlcera gástrica confirmadas por endoscopia ou radiografia.
- Tratamento da esofagite de refluxo.
- Profilaxia a longo prazo da esofagite de refluxo.
- Erradicação do *Helicobacter pylori* administrado simultaneamente com a antibióterapia apropriada e prevenção da recidiva de úlceras pépticas em doentes com úlceras associadas ao *H. pylori*.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.

4.2. Posologia e modo de administração

Tratamento da úlcera duodenal:

A dose recomendada é de 30 mg uma vez por dia durante 2 semanas. Em doentes nos quais não ocorreu a cicatrização completa neste período de tempo, deve continuar-se a medicação com a mesma dose durante mais duas semanas.

Tratamento da úlcera gástrica:

A dose recomendada é de 30 mg uma vez por dia durante 4 semanas. A úlcera cicatriza geralmente em 4 semanas, mas em doentes nos quais não ocorreu a cicatrização completa neste período de tempo, deve continuar-se a medicação com a mesma dose durante mais 4 semanas.

Tratamento da esofagite de refluxo:

A dose recomendada de lansoprazol é de 30 mg uma vez por dia durante 4 semanas. Em doentes nos quais não ocorreu a cicatrização completa neste período de tempo, deve continuar-se a medicação com a mesma dose durante mais quatro semanas.

Profilaxia da esofagite de refluxo:

15 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada até 30 mg por dia, se necessário.

Erradicação de *Helicobacter pylori*:

30mg de lansoprazol 2 vezes por dia durante uma semana concomitantemente a uma das três associações seguintes:

- a) amoxicilina 1 g duas vezes por dia + claritromicina 500 mg duas vezes por dia,
- b) claritromicina 250 mg duas vezes por dia + metronidazol 400-500 mg duas vezes por dia,
- b) amoxicilina 1 g duas vezes por dia + metronidazol 400-500 mg duas vezes por dia.

Deve ter-se em consideração a orientação oficial local (ex., recomendações nacionais) no que respeita à resistência bacteriana e à utilização e prescrição apropriadas de agentes antibacterianos.

Síndrome de Zollinger-Ellison:

A dose inicial recomendada é de 60 mg uma vez por dia. A dose deve ser ajustada individualmente, devendo continuar-se o tratamento durante o tempo que for necessário. Utilizaram-se doses diárias até 180 mg. Se a dose diária necessária for superior a 120 mg, deve ser administrada em duas tomas.

Disfunção hepática ou renal:

Não é necessário alterar a dose em doentes com disfunção renal. Contudo, não se deve exceder a dose diária normal de 30 mg nestes doentes. Devem tomar-se precauções na administração de lansoprazol em doentes com uma disfunção hepática ligeira a moderada. Em doentes com ligeira disfunção hepática, a dose não deve exceder 30 mg. Em doentes com disfunção hepática moderada, a dose deve ser limitada a 15 mg por dia. Devido à ausência de dados em doentes com disfunção hepática grave, estes doentes não devem ser tratados com lansoprazol (ver secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”).

Crianças:

Não se recomenda a utilização de lansoprazol em crianças, dado que a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Idosos: Devido à eliminação retardada de lansoprazol nos idosos pode ser necessário administrar o tratamento em doses de 15-30 mg ajustadas às necessidades individuais. Contudo, a dose diária em idosos não deve exceder 30 mg.

As cápsulas são engolidas inteiras com líquido. As cápsulas podem ser esvaziadas, mas o conteúdo não pode ser mastigado ou esmagado. Os alimentos tomados simultaneamente prolongam e diminuem a absorção de lansoprazol. Este medicamento tem o seu melhor efeito quando tomado com o estômago vazio.

4.3. Contra-indicações

Hipersensibilidade ao lansoprazol ou a qualquer um dos excipientes do medicamento.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

O diagnóstico de úlceras gastroduodenais e de esofagite de refluxo deve ser confirmado por endoscopia ou por outros meios de diagnóstico apropriados. A esofagite de refluxo pode não se apresentar como ulceração e/ou lesão visual, portanto, em certos casos, a endoscopia por si só pode não ser suficiente.

Deve excluir-se a possibilidade de tumor gástrico maligno antes de se iniciar o tratamento da úlcera gástrica com lansoprazol, dado que este pode mascarar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

Lansoprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com disfunção hepática grave. (Ver secção 4.2 “Posologia e modo de administração”)

Como o lansoprazol tem um mecanismo de acção semelhante ao do omeprazol e ambos aumentam o pH gástrico, a declaração seguinte é feita por analogia com o omeprazol. A acidez gástrica diminuída causada pelo lansoprazol aumenta as contagens gástricas das bactérias normalmente presentes no tracto gastrointestinal. O tratamento com lansoprazol pode produzir um risco ligeiramente acrescido de infecções gastrointestinais, como as causadas por *Salmonella* e *Campylobacter*.

Em doentes com úlceras gastroduodenais, deve considerar-se a possibilidade de infecção por *H. pylori* como factor etiológico.

Considerando que os dados de segurança relativos a doentes em tratamento de manutenção durante mais de 1 ano são limitados, deve efectuar-se com regularidade uma revisão periódica do tratamento e a avaliação rigorosa benefício-risco nestes doentes (ver “5.3 Dados de segurança pré-clínica”).

Deve consultar-se um oftalmologista, se ocorrerem perturbações visuais durante a utilização prolongada (> 1 ano).

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, de malabsorção de glucose-galactose ou de insuficiência de sucrase-isomaltase não devem tomar este medicamento.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Fármacos associados ao citocromo P450

Como o lansoprazol é metabolizado através de um sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos associado ao citocromo P450 (CYP2C19 e CYP3A4), existe a possibilidade de interacções com os fármacos metabolizados através do mesmo sistema enzimático.

Efeitos de outros fármacos sobre o lansoprazol

Fármacos que inibem a CYP2C19

Os fármacos que inibem a CYP2C19 podem aumentar a concentração plasmática de lansoprazol. A fluvoxamina, um inibidor da CYP2C19, aumentou até 4 vezes as concentrações plasmáticas de lansoprazol.

Fármacos que inibem a CYP3A4

Os fármacos que inibem a CYP3A4 tais como o cetoconazol, itraconazol, inibidores da protease, macrólidos, etc., podem aumentar de forma marcada as concentrações plasmáticas de lansoprazol.

Efeitos do lansoprazol sobre outros fármacos

Cetoconazol e itraconazol

A absorção de cetoconazol e de itraconazol do tracto gastrointestinal é aumentada pela presença de ácido gástrico. A administração de lansoprazol pode resultar em concentrações subterapêuticas de cetoconazol e de itraconazol e a associação deve ser evitada. O efeito também pode ocorrer se o lansoprazol for associado a outros fármacos cuja absorção depende do pH.

Digoxina

A co-administração de lansoprazol e digoxina pode produzir níveis plasmáticos aumentados de digoxina. Portanto, em doentes medicados com digoxina, os níveis plasmáticos devem ser monitorizados e a dose de digoxina deve ser ajustada se necessário

Fármacos metabolizados pela CYP3A4

O lansoprazol pode dar origem a concentrações plasmáticas aumentadas de fármacos metabolizados pela CYP3A4. Aconselha-se precaução quando se associa o lansoprazol a fármacos que são metabolizados por esta enzima.

Tacrolimus

A co-administração de lansoprazol aumenta as concentrações plasmáticas de tacrolimus (um substrato da CYP3A e da P-gp). A exposição ao lansoprazol aumentou a exposição média ao tacrolimus até 81%. Aconselha-se a monitorização das concentrações plasmáticas de tacrolimus quando é iniciado ou terminado o tratamento concomitante com lansoprazol.

Carbamazepina

Aconselha-se precaução durante o tratamento concomitante com carbamazepina (um substrato da CYP3A) e lansoprazol. A associação destes fármacos pode produzir o aumento das concentrações de carbamazepina, assim como a diminuição das concentrações de lansoprazol.

Fenitoína

Estudos demonstraram que a posologia de fenitoína (um substrato da CYP2C19 e CYP2C9) pode ter de ser diminuída quando administrada simultaneamente com lansoprazol. Aconselha-se que sejam tomadas precauções e seja efectuada a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína quando se inicia e termina o tratamento com lansoprazol.

Varfarina

Aconselha-se precaução e monitorização mais frequente quando se inicia e termina o tratamento concomitante com lansoprazol em doentes tratados com varfarina.

Teofilina

O lansoprazol provoca uma redução de 14% nas concentrações plasmáticas de teofilina. Doentes individuais podem apresentar uma diminuição clinicamente relevante. Aconselha-se precaução quando se associam os dois fármacos.

Não se demonstraram interacções clinicamente significativas do lansoprazol com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou com o diazepam dado que não se realizaram estudos formais de interacção com lansoprazol e os AINEs.

Os antiácidos e o sucralfato podem diminuir a biodisponibilidade do lansoprazol. Portanto, a dose de lansoprazol deve ser tomada pelo menos uma hora antes ou uma hora depois daqueles fármacos.

Observou-se que o lansoprazol inibe *in vitro* a proteína de transporte, glicoproteína P (P-gp). Não se pode excluir a possibilidade do lansoprazol afectar o transporte por esta proteína aumentar as concentrações plasmáticas de substratos da P-gp como a digoxina.

Devem tomar-se precauções quando se associa o lansoprazol a fármacos que têm um índice terapêutico estreito, dado que o efeito do lansoprazol no metabolismo de outros fármacos não foi extensivamente investigado.

É suposto a terapêutica da infecção pelo *Helicobacter pylori* ser associada à administração simultânea de lansoprazol, claritromicina e outro antibiótico. A influência desta administração combinada não foi ainda investigada sistemicamente. Devido a considerações teóricas, deve prever-se, como medida de precaução, a ocorrência de interacções medicamentosas intensificadas. Recomenda-se portanto a monitorização dos níveis séricos de outros medicamentos tomados durante a semana de terapêutica de erradicação. Esta recomendação aplica-se especialmente a medicamentos que também são metabolizados pelo sistema do citocromo P450.

Até à data foram detectadas as interacções seguintes entre o lansoprazol e um ou dois antibióticos utilizados na terapêutica de erradicação:

Medicamentos co-administrados	Posologia e duração da administração da associação	Efeito*
lansoprazol + claritromicina	30 mg + 500 mg 3 vezes/dia durante 5 dias	Aumento dos níveis plasmáticos de um metabolito da claritromicina em 16%; aumento da biodisponibilidade de lansoprazol em 19% até 32%.
lansoprazol + amoxicilina	30 mg + 1.000 mg 3 vezes/dia durante 5 dias	Prolonga a captação de amoxicilina.
lansoprazol + metronidazol	Ainda não investigadas	
lansoprazol + claritromicina + amoxicilina	30 mg + 500 mg + 1000 mg duas vezes por dia durante 5 dias	Aumenta em 30 % tanto a biodisponibilidade como a semivida do lansoprazol; aumenta os níveis plasmáticos do metabolito da claritromicina em 30 %

*Os efeitos da claritromicina na farmacocinética do lansoprazol dependem provavelmente do genótipo de CYP2C19 do doente. Um metabolizador lento teria efeitos mais marcados do que um metabolizador rápido.

A ingestão de alimentos diminui a biodisponibilidade do lansoprazol: recomenda-se que o lansoprazol seja tomado antes das refeições.

4.6. Gravidez e aleitamento

No que respeita ao lansoprazol não existem dados clínicos sobre gravidezes a ele expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos directos ou indirectos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

Portanto, não se recomenda a utilização de lansoprazol durante a gravidez.

Não se sabe se o lansoprazol é excretado no leite humano. Estudos em animais demonstraram a excreção de lansoprazol no leite. Deve tomar-se a decisão de continuar/interromper a amamentação ou de continuar/interromper a terapêutica com lansoprazol tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com lansoprazol para a mulher.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Podem ocorrer reacções adversas medicamentosas como tonturas e fadiga (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”). Nestas condições, a capacidade de reacção pode estar diminuída. Deve ter-se este facto em consideração ao conduzir ou utilizar máquinas. (ver secção 4.8 “Efeitos indesejáveis”).

4.8. Efeitos indesejáveis

	Frequentes (>1%)	Pouco frequentes (0,1-1%)	Raros (0,01-0,1%)	Muito raros (<0,01%)
Gastrointestinais	náuseas, diarreia, dores de estômago, obstipação, vômitos, flatulência e dispepsia.		secura da boca ou da garganta, glossite, candidíase do esófago, pancreatite	colite, estomatite, e língua preta.

Pele e pêlos e cabelo	eczema, urticária e prurido.		petéquias, púrpura, perda de cabelo, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica.	
Sistema nervoso	cefaleias, tonturas.		agitação, insônia, letargia, depressão, alucinações, confusão, vertigens e parestesia, sonolência, tremor.	
Fígado e rins		Aumento dos níveis das enzimas hepáticas	hepatite, icterícia e nefrite intersticial	
Sangue			trombocitopenia, eosinofilia, pancitopenia e agranulocitose, anemia, leucopenia.	agranulocitose
Cardiovasculares			edema periférico, palpitações e dor torácica.	
Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos			dores musculares e articulares	
Órgãos dos sentidos			perturbações do paladar e perturbações visuais	
Doenças endócrinas				ginecomastia, galactorreia.
Gerais	fadiga		febre, hiperhidrose, constrição brônquica, impotência e angioedema.	choque anafilático, mal-estar geral.
Exames complementares				Aumento dos níveis de colesterol e dos triglicéridos.

4.9. Sobredosagem

Desconhece-se os efeitos da sobredosagem de lansoprazol no ser humano (apesar de ser provável que a toxicidade aguda seja baixa) e, conseqüentemente, não podem ser dadas indicações para o seu tratamento. Contudo, foram administradas em ensaios doses diárias até 180 mg de lansoprazol sem efeitos indesejáveis significativos.

Queira consultar a secção 4.8. “Efeitos indesejáveis” no que respeita aos possíveis sintomas de sobredosagem de lansoprazol.

O lansoprazol não é eliminado significativamente por hemodiálise. Recomenda-se, se necessário, o esvaziamento gástrico, carvão e terapêutica sintomática.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Inibidores da bomba de prótons, código ATC: A02BC03.

O lansoprazol é um inibidor da bomba de prótons gástrica. Inibe a fase final da formação de ácido gástrico inibindo a actividade da H^+/K^+ ATPase das células parietais do estômago. A inibição é dose dependente e reversível e o efeito aplica-se à secreção basal e à secreção estimulada de ácido gástrico. O lansoprazol concentra-se nas células parietais e torna-se activo no seu meio ácido, após o qual reage com o grupo sulfidrílico da H^+/K^+ ATPase causando a inibição da actividade da enzima.

Efeito na secreção de ácido gástrico:

O lansoprazol é um inibidor específico da bomba de prótons das células parietais. Uma dose oral única de lansoprazol de 30 mg inibe a secreção de ácido gástrico estimulada pela pentagastrina em cerca de 80%. Após administração diária repetida durante sete dias, obtém-se uma inibição da secreção de ácido gástrico de cerca de 90%. Tem um efeito correspondente na secreção basal de ácido gástrico. Uma dose oral única de 30 mg diminui a secreção basal em cerca de 70% e, em consequência, obtém-se um alívio dos sintomas do doente logo a partir da primeira dose. Após oito dias de administração repetida, a diminuição é de cerca de 85%. Obtém-se um alívio rápido dos sintomas com 30 mg por dia e a maior parte dos doentes com úlcera duodenal recuperam ao fim de 2 semanas e os doentes com úlcera gástrica e esofagite de refluxo ao fim de 4 semanas.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição:

O lansoprazol é rapidamente inativado pelo ácido gástrico e, em consequência, é administrado sob a forma de grânulos com revestimento entérico em cápsulas de gelatina. A absorção no duodeno é rápida e a concentração plasmática máxima é atingida ao fim de 1,5-2,0 horas. A biodisponibilidade após uma dose única de 30 mg e após administração diária repetida é de 80-90%. A ingestão de alimentos diminui a velocidade de absorção do lansoprazol e diminui a sua biodisponibilidade (AUC) em cerca de 25%. Os antiácidos e o sucralfato podem diminuir a biodisponibilidade do lansoprazol. A ligação às proteínas plasmáticas do lansoprazol é de cerca de 95%; no entanto, não se verificou qualquer efeito significativo noutros fármacos ligados às proteínas.

Metabolismo e eliminação:

O metabolismo do lansoprazol é catalizado principalmente pela enzima CYP2C19. A enzima CYP3A4 também contribui para o metabolismo. A CYP2C19 é sujeita a um polimorfismo genético e 2-6% da população, designados por metabolizadores lentos, são homozigóticos para um alelo mutante da CYP2C19 e portanto não possuem uma enzima CYP2C19 funcional. A exposição ao lansoprazol é várias vezes mais elevada em metabolizadores lentos do que nos metabolizadores rápidos.

A semivida de eliminação do lansoprazol é de 1,0-2,0 horas. Durante o tratamento não há qualquer alteração na semivida. Uma dose única de lansoprazol tem um efeito inibidor na secreção de ácido gástrico que dura mais de 24 horas. Como o lansoprazol é activado nas células parietais, a sua concentração plasmática não está relacionada com a inibição de ácido gástrico. O lansoprazol é metabolizado principalmente no fígado. Foram identificados três metabolitos no plasma: a sulfona, o 5-hidroxi-lansoprazol e o sulfureto. Estes metabolitos não têm um efeito significativo na secreção de ácido. Cerca de 15-50% dos metabolitos são secretados na urina e o restante nas fezes. Foram identificados três metabolitos na urina: a 5-hidroxi-sulfona, o 5-hidroxi-sulfureto e o 5-hidroxi-lansoprazol. Em doentes com cirrose, a AUC do lansoprazol está significativamente aumentada e a semivida de eliminação está prolongada, mas não se detectaram sinais de acumulação do lansoprazol. A biodisponibilidade do lansoprazol não está significativamente alterada na insuficiência renal. A eliminação do lansoprazol nos idosos está ligeiramente prolongada.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, toxicidade reprodutiva ou genotoxicidade.

Em dois estudos de carcinogenicidade no rato, o lansoprazol produziu hiperplasia das células ECL gástricas relacionada com a dose, carcinóides das células ECL associados a hipergastrinemia resultante da inibição da secreção ácida e atrofia retiniana. A atrofia retiniana ocorreu só após 18 meses de tratamento. Esta não foi observada em macacos, cães ou ratinhos. Observou-se o desenvolvimento de hiperplasia das células ECL gástricas relacionada com a dose em ratinhos, assim como tumores hepáticos e adenoma da *rete testis*. Desconhece-se qual a importância clínica destas observações.

Os resultados de estudos sobre o potencial carcinogénico indicam que o lansoprazol está associado a hiperplasia das células de Leydig e a tumores benignos das células de Leydig em ratos.

Em estudos em animais, observou-se metaplasia intestinal em ratos. Desconhece-se qual a importância clínica destas observações.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Esferas de açúcar (sacarose e amido de milho)
Laurilssulfato de sódio
Meglumina
Manitol
Hipromelose
Macrogol 6000
Talco
Polissorbato 80
Dióxido de titânio (E171)
Copolímero de ácido metacrílico-etilacrilato, 1:1, dispersão de 30%

Invólucro das cápsulas:

Gelatina
Dióxido de titânio (E171)

Além disso para o Lansoprazol 15 mg:
Amarelo de quinolina (E 104)

[Para ser completado a nível nacional]

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

3 anos

6.4. Precauções especiais de conservação:

Não conservar acima de 25°C
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/alumínio (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:

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

Lansoprazol 30 mg:

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

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

[Para ser completado a nível nacional]

6.6. Instruções de utilização e manipulação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser completado a nível nacional]

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser completado a nível nacional]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Para ser completado a nível nacional]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO