

## **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>
Áustria	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Dinamarca	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 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	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Finlândia	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
Suécia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Cápsula dura gastro-resistente	Via oral
			Lansocid	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 LANSOPRAZOL HEXAL CÁPSULAS DURAS GASTRO-RESISTENTES 15 MG E 30 MG (ver Anexo I)

O medicamento Lansoprazol HEXAL 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. O RCM do produto de referência na Alemanha não contém indicações relacionadas com o uso concomitante de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) nem com o tratamento e a prevenção das úlceras gástricas e duodenais causadas por esses compostos.

- Tratamento das úlceras gástrica e duodenal benignas associadas a anti-inflamatórios em doentes que necessitam tratamento contínuo com estes fármacos.

O ácido gástrico é fulcral na patogénese das úlceras gástricas, sendo facto comprovado que a inibição da acidez promove a cura efectiva das úlceras induzidas pelos anti-inflamatórios não esteróides. Nos doentes que necessitam de tratamento contínuo com AINEs a cura é retardada.

**Agrawal et al** realizaram um ensaio clínico controlado e aleatorizado, com dupla ocultação, em 353 doentes com úlcera gástrica que continuaram a receber doses estáveis de AINEs. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber ranitidina 150 mg duas vezes por dia ou lansoprazole 15 mg ou 30 mg uma vez por dia, durante 8 semanas. A cicatrização foi avaliada por exame endoscópico às 4 e às 8 semanas. Após 8 semanas de tratamento, foi observada cicatrização em 61 (53%) dos 115 doentes que receberam ranitidina, em 81 (69%) dos 118 doentes que receberam lansoprazole 15 mg e em 85 (73%) dos 117 doentes que receberam lansoprazole 30 mg ( $P < 0,05$  para a ranitidina vs ambas as doses de lansoprazole). Às 4 semanas, as taxas de cura foram, respectivamente, de 30%, 47% e 57%. No caso das úlceras duodenais ( $n=46$ ), as taxas de cura situaram-se entre os 81% e os 93% às 8 semanas nos três grupos de tratamento. O perfil de segurança foi equivalente em todos os grupos. **Matsukawa et al**, num estudo não controlado, avaliaram a eficácia de lansoprazole 15 mg e 30 mg em 47 doentes com úlceras gastroduodenais induzidas por AINEs. Os doentes com úlceras duodenais ( $n=3$ ) receberam tratamento durante 6 semanas e os com úlceras gástricas ( $n=46$ ) ou múltiplas úlceras ( $n=5$ ) durante 8 semanas. A taxa global de cura de acordo com a classificação de Sakitas foi de 95%. A taxa de cura S2 (boa cura) foi de 35%. **Campbell et al** avaliaram o efeito do tratamento prévio da infecção por *Helicobacter pylori* nas taxas de cicatrização da úlcera gástrica em doentes recebendo AINEs ou anti-secretores numa análise agrupada de dois ensaios clínicos idênticos controlados, aleatorizados e com dupla ocultação, comparando o lansoprazole com a ranitidina. Foram envolvidos 692 pacientes. A taxa de cura simples (independentemente do estado do *H. pylori*) às 8 semanas foi de 66%, 74% e 50% nos grupos que receberam, respectivamente, lansoprazole 15 mg, lansoprazole 30 mg e ranitidina 30 mg ( $P < 0,001$ ). Nos doentes tratados com AINEs com úlcera gástrica induzida por infecção por *H. pylori*, as taxas de cura foram significativamente mais altas com um agente anti-secretor (70% vs 61%,  $P < 0,05$ ). Num estudo publicado como resumo (**Goldstein et al**), as taxas de cura situaram-se nos 64% e 76% para, respectivamente, lansoprazole 15 mg e lansoprazole 30 mg, às 8 semanas. Às 4 semanas, as taxas de cura foram de 44% e de 51% para, respectivamente, as doses de 15 mg e 30 mg de lansoprazole.

Os inibidores da bomba de prótons omeprazole, lansoprazole e pantoprazole são principalmente metabolizados pela isoenzima CYP2C19 do citocromo P450. Estes três fármacos apresentam uma possibilidade muito remota de interacção medicamentosa a nível da CYP (**Unge e Andersson 1997**). Não foi referenciada interacção com AINEs.

- Profilaxia das úlceras gástrica e duodenal benignas associadas à utilização de anti-inflamatórios e alívio dos sintomas em doentes que necessitam tratamento contínuo com estes fármacos.

Foram apresentados três documentos publicados sobre as provas clínicas da prevenção das úlceras gástricas induzidas pelos AINEs. **Lai et al** estudaram 123 doentes com complicações da doença ulcerosa associadas ao uso de doses fracas de aspirina e apresentando infecção por *H. pylori*. Após a cura da úlcera e erradicação do *H. pylori*, os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber lansoprazole 30 mg ou placebo para além de aspirina 100 mg uma vez por dia, durante 12 semanas. O objectivo clínico primário foi a recorrência de complicações. Durante o seguimento, 9/61 doentes (14,8%) no grupo do placebo registaram recorrência de complicações, em comparação com 1/62 (1,6%) no grupo do lansoprazole (P=0,008). **Graham et al** conduziram um ensaio clínico prospectivo controlado e aleatorizado, com dupla ocultação, em 537 doentes com infecção por *H. pylori* que eram utilizadores de longa data de AINEs e com historial de úlcera gástrica confirmada por endoscopia. Os doentes foram distribuídos aleatoriamente para receber placebo, misoprostol ou lansoprazole 15 mg ou 30 mg durante 12 semanas. O estágio da úlcera foi determinado por endoscopia às quarta, oitava e décima segunda semanas. Às 12 semanas, as percentagens de doentes que apresentavam cura da úlcera gástrica eram de 51%, 93%, 80% e 82% para os grupos, respectivamente, de placebo, misoprostol, lansoprazole 15 mg e lansoprazole 30 mg. A utilização de anti-ácidos foi significativamente mais reduzida entre os doentes nos grupos do lansoprazole quando comparada com a utilização nos doentes nos grupos do misoprostol e do placebo. A frequência das dores abdominais foi significativamente menor nos doentes nos grupos do lansoprazole do que nos do grupo do misoprostol. **Lai et al** estudaram 43 doentes com úlcera péptica e infectados pelo *H. pylori* aquando de tratamento com AINEs. Os doentes foram submetidos a terapêutica de erradicação seguida de tratamento com lansoprazole 30 mg, durante 4 semanas. Os doentes curados da úlcera e em que o *H. pylori* foi erradicado receberam em seguida naproxen 750 mg por dia e foram distribuídos aleatoriamente para tratamento com lansoprazole 30 mg ou não-tratamento, durante 8 semanas. O objectivo clínico primário era a recorrência da sintomatologia ou de complicações durante as 8 semanas. Foi realizado exame endoscópico às 8 semanas. A incidência acumulada de sintomatologia e complicações das úlceras gastroduodenais foi de 4,5% no grupo do lansoprazole e de 42,9% no grupo de não-tratamento (P=0,0025).

### **Considerações risco/benefício**

Os dados bibliográficos apresentados pelo requerente mostram que os doentes que continuam em terapêutica com AINEs, o lansoprazole é mais eficaz na cura da úlcera gástrica do que os antagonistas dos receptores H<sub>2</sub>, e que as taxas de cura são aceitáveis, apesar de ligeiramente inferiores às registadas para o omeprazole. Os dados sobre taxas de cura das úlceras duodenais são escassos, mas é sabido que este tipo de úlceras geralmente cura melhor do que as úlceras gástricas após suprimida a acidez gástrica. Os dados limitados relativamente ao lansoprazole suportam isso. Não foram realizados estudos formais de interacção do lansoprazole com os AINEs. Os vários estudos clínicos, bem como a vasta experiência clínica, não indicam a existência de interacções quando o lansoprazole é receitado em concomitância com AINEs. Além disso, estudos de interacções realizados com o omeprazol e vários AINEs não revelaram quaisquer interacções. A não existência de estudos formais de interacções com os AINEs deve ser adequadamente mencionada no RCM.

Os dados bibliográficos apresentados constituem prova que permite sustentar as indicações:

- “Tratamento das úlceras gástrica e duodenal benignas associadas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes que necessitam tratamento contínuo com estes fármacos.”.
- “Profilaxia das úlceras gástrica e duodenal benignas associadas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes que estão em risco de necessitarem tratamento contínuo com estes fármacos.”.

A indicação de alívio dos sintomas nesta população não se encontra suficientemente sustentada. Num dos estudos, o lansoprazole, quando comparado com o placebo, reduziu a necessidade de tratamento com anti-ácidos, não tendo ficado patente uma diferença significativa relativamente aos sintomas.

Por conseguinte, o perfil risco-benefício de Lansoprazol HEXAL 15 mg e 30 mg para as indicações propostas pode ser considerado favorável.

## **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 indicação;
- 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 Lansoprazol HEXAL e denominações associadas (ver anexo I) com o Resumo das Características do Medicamento alterado tal como conta 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

[Ver Anexo I – para ser completado a nível nacional]

## 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.
- Síndrome de Zollinger-Ellison.
- Tratamento das úlceras gástrica benigna e duodenal associadas a anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) em doentes que necessitam de tratamento contínuo com estes fármacos.
- Profilaxia das úlceras gástrica benigna e duodenal associadas a AINEs em doentes que estão em risco de necessitarem de tratamento contínuo com estes fármacos.

### 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.

#### 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.

#### Úlceras gástricas benignas e duodenais associadas a AINEs:

30 mg uma vez por dia durante quatro semanas. Em doentes nos quais não ocorreu a cicatrização completa, pode continuar-se o tratamento durante mais quatro semanas. No caso de doentes em risco ou com úlceras cuja cicatrização é difícil, deve considerar-se um ciclo de tratamento mais prolongado e/ou uma dose mais elevada.

#### Profilaxia das úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs em doentes que necessitam de tratamento contínuo com estes fármacos:

15 mg uma vez por dia. Se o tratamento não for bem sucedido, deve utilizar-se a dose de 30 mg uma vez por dia.

#### Doença de refluxo gastroesofágico sintomática:

A dose recomendada é de 15 mg ou 30 mg uma vez por dia. O alívio dos sintomas é obtido rapidamente. Deve considerar-se o ajuste da posologia caso a caso. Se os sintomas não forem aliviados num período de quatro semanas com uma dose diária de 30 mg, recomenda-se que sejam efectuados exames suplementares.

#### 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.

No caso do lansoprazol, em associação com antibióticos, ser utilizado para terapêutica de erradicação do *H. pylori*, também se devem seguir as instruções de utilização destes antibióticos.

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 ou com diazepam. Não foram realizados estudos formais de interacção com lansoprazol e 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.

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

<b>Medicamentos co-administrados</b>	<b>Posologia e duração da administração da associação</b>	<b>Efeito*</b>
<b>lansoprazol + claritromicina</b>	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%.
<b>lansoprazol + amoxicilina</b>	30 mg + 1000 mg 3 vezes/dia durante 5 dias	Prolonga a captação de amoxicilina.
<b>lansoprazol + metronidazol</b>	Ainda não investigadas	
<b>lansoprazol + claritromicina + amoxicilina</b>	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 genotipo 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**

	<b>Frequentes (&gt;1%)</b>	<b>Pouco frequentes (0,1-1%)</b>	<b>Raros (0,01-0,1%)</b>	<b>Muito raros (&lt;0,01%)</b>
<b>Gastrointestinais</b>	náuseas, diarreia, dores de estômago, obstipação,		secura da boca ou da garganta, glossite, candidíase do esófago,	colite, estomatite, e língua preta.

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

#### 4.8. Sobredosagem

Não se sabe quais são 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 sulfidrilo 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 homocigóticos 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

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.

[Para ser completado a nível nacional]

#### **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**