

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, NAČINOV
UPORABE ZDRAVILA, VLAGATELJEV, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM V DRŽAVAH ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Vlagatelj</u>	<u>Izmišljeno ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Način uporabe zdravila</u>
Avstrija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
Danska	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
Nemčija	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
Finska	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
Švedska	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba
			Lansocid	30 mg	Gastrorezistentna kapsula, trda	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, GASTROREZISTENTNE KAPSULE, TRDE (glejte Dodatek I)

Zdravilo Lansoprazol HEXAL, 15-mg, 30-mg gastrorezistentne kapsule, trde, je bilo napoteno na arbitražni postopek v skladu s členom 29 Direktive Sveta 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, zaradi zadržkov, ki jih je predložila Nemčija v okviru postopka medsebojnega priznavanja s Finsko, ki je bila referenčna država članica. Povzetek glavnih značilnosti referenčnega zdravila v Nemčiji ne vsebuje indikacij, povezanih s sočasno uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil (NSAID), ter zdravljenja in preprečevanja razjed dvanajstnika in želodca, ki jih povzročajo te snovi.

- Zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z uporabo protivnetnih analgetikov pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje s protivnetnimi analgetiki.

Želodčna kislina je osrednji dejavnik pri patogenezi razjed želodca ali dvanajstnika, hkrati pa je bilo dokazano, da zaviranje izločanja kisline učinkovito zaceli razjede, ki so bile povzročene z NSAID. Pri bolnikih, ki nadaljujejo z jemanjem NSAID, je celjenje zakasnjeno.

Agrawal et al so opravili dvojno slepo randomizirano klinično preskušanje pri 353 bolnikih z razjedo želodca, ki so še naprej prejemali stabilne odmerke NSAID. Bolnike so za 8 tednov naključno razporedili v skupine, ki so se zdravile z ranitidinom 150 mg dvakrat dnevno ali lansoprazolom 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Celjenje so ocenjevali endoskopsko po 4 ali 8 tednih. Po 8 tednih so celjenje opazili pri 61 (53 %) od 115 bolnikov, ki so prejemali ranitidin, 81 (69 %) od 118 bolnikov, ki so prejemali lansoprazol 15 mg in pri 85 (73 %) od 117 bolnikov, ki so prejemali 30 mg ($P < 0,05$ za ranitidin v primerjavi z obema odmerkoma lansoprazola). Po 4 tednih so bile stopnje celjenja v naštetih skupinah bolnikov 30 %, 47 % in 57 %. Stopnje celjenja razjed dvanajstnika ($n=46$) so bile v naštetih 3 skupinah bolnikov med 81 % in 93 %. Varnost je bila primerljiva med skupinami. **Matsukawa et al** so v nekontrolirani raziskavi ovrednotili učinkovitost lansoprazola 15 mg in 30 mg pri 47 bolnikih z razjedami želodca ali dvanajstnika, ki so bile povzročene z NSAID. Bolnike z razjedami dvanajstnika ($n=3$) so zdravili 6 tednov, bolnike z želodčnimi razjedami ($n=42$) ali multiplimi razjedami ($n=5$) pa 8 tednov. Celokupna stopnja celjenja po klasifikaciji Sakitas je bila 95 %. Celokupna stopnja celjenja S2 (dobro zaceljenje) je bila 35 %. **Campbell et al** so v analizi združenih podatkov dveh identičnih dvojno slepih randomiziranih kliničnih preskušanj, kjer so primerjali lansoprazol in ranitidin, ovrednotili učinek predhodnega zdravljenja okužbe s *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na stopnje celjenja želodčnih razjed pri bolnikih, ki so prejemali NSAID in zdravila, ki zavirajo izločanje. Skupno je bilo vključenih 692 bolnikov. Enostavne stopnje celjenja (neodvisne od *H. pylori* statusa) so bile po 8 tednih 66 % za skupino z lansoprazolom 15 mg, 74 % za skupino z lansoprazolom 30 mg in 50 % za skupino z ranitidinom ($P < 0,001$). Pri bolnikih z okužbo s *H. pylori*, ki so prejemali NSAID, je bilo celjenje želodčne razjede s sredstvom za preprečevanje izločanja znatno izboljšano (70 % v primerjavi z 61 %, $P < 0,05$). V raziskavi, ki so jo objavili kot izveček (**Goldstein et al**), so bile v 8. tednu stopnje celjenja 64 % za 15-mg odmerek in 76 % za 30-mg odmerek. V 4. tednu so bile stopnje celjenja 44 % za 15-mg odmerek in 51 % za 30-mg odmerek.

Zaviralci protonske črpalke (omeprazol, lansoprazol in pantoprazol) se v glavnem presnavljajo z izoobliko CYP2C19 citokroma P450. Vsi trije imajo zelo omejen potencial za interakcijo z drugimi zdravili na ravni CYP (**Unger in Andersson 1997**). Interakcije z NSAID niso omenjene.

- Zdravljenje razjed želodca in dvanajstnika, povezanih z uporabo protivnetnih zdravil, in lajšanje simptomov pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje s protivnetnimi zdravili.

Predloženi so bili trije objavljeni članki s kliničnimi dokazi o preprečevanju razjed, povezanih z NSAID. **Lai et al** so preučili 123 bolnikov z zapleti razjed, povezanimi z jemanjem majhnih odmerkov aspirina, in ki so bili okuženi s *H. pylori*. Po uspešnem zacetjenju razjed in eradikaciji *H. pylori*, so bolnike za 12 mesecev naključno razporedili v skupini, ki sta se zdravili z lansoprazolom 30 mg ali placebom z dodatkom aspirina 100 mg dnevno. Poglavitna končna točka je bila ponovitev zapletov razjede. Med sledenjem je pri 9 od 61 bolnikov (14,8 %) v skupini s placebom prišlo do ponovitve zapletov razjede v primerjavi z 1 od 62 bolnikov (1,6 %) v skupini z lansoprazolom ($P=0,008$).

Graham et al so opravili prospektivno dvojno slepo randomizirano klinično preskušanje pri 537 bolnikih brez okužbe s *H. pylori*, ki so dolgotrajno jemali NSAID in so imeli endoskopsko dokazano želodčno razjedo. Bolnike so za 12 tednov naključno razporedili v skupine, ki so prejemale placebo, misoprostol ali lansoprazol 15 mg ali 30 mg. Status razjede so določali endoskopsko v 4., 8. in 12. tednu. Do 12. tedna je bilo brez želodčne razjede 51 % bolnikov v skupini s placebom, 93 % bolnikov v skupini s misoprostolom, 80 % bolnikov v skupini z lansoprazolom 15 mg in 82 % bolnikov v skupini z lansoprazolom 30 mg. Uporaba antacidov je bila znatno manjša pri bolnikih v skupinah z lansoprazolom v primerjavi z bolniki v skupinah z misoprostolom in placebom. Bolniki v skupinah z lansoprazolom so imeli znatno manj trebušnih bolečin v primerjavi z bolniki v skupini z misoprostolom. **Lai et al** so preučili 43 bolnikov, ki so imeli peptično razjedo in so bili okuženi s *H. pylori* ter so prejeli NSAID. Bolniki so bili podvrženi eradikacijskemu zdravljenju, čemur je sledilo 4-tedensko jemanje lansoprazola 30 mg. Bolniki z zaceljenimi razjedami in odstranjeno *H. pylori* so nato dnevno prejeli naproksen 750 mg in bili za 8 tednov naključno razporejeni v skupino, ki je prejela lansoprazol 30 mg ali skupino brez zdravljenja. Poglavitna končna točka je bila ponovitev simptomatskih in zapletenih razjed v 8 tednih. V 8. tednu je bila opravljena tudi endoskopija. Kumulativna incidenca simptomatskih in zapletenih želodčnih razjed je bila v 8. tednu 4,5 % v skupini z lansoprazolom in 42,9 % v skupini brez zdravljenja ($P=0,0025$).

Obravnavanje razmerja med koristmi in tveganji

Bibliografski podatki, ki jih je predložil vlagatelj, kažejo, da je pri bolnikih, ki še naprej jemljejo NSAID, lansoprazol učinkovitejši pri celjenju želodčnih razjed kot zaviralec receptorjev H_2 ter da so hitrosti celjenja sprejemljive, čeprav nekoliko manjše od hitrosti, ki se navaja za omeprazol. Podatkov o hitrostih celjenja razjed dvanajstnika je malo, vendar je za razjede dvanajstnika znano, da se po zaviranju kisline na splošno celijo bolje kot želodčne razjede. Omejena količina podatkov v zvezi z lansoprazolom podpira to trditev. Formalnih raziskav interakcije med lansoprazolom in NSAID niso opravili. Več kliničnih preskušanj ter obsežne klinične izkušnje niso odkrile obstoja interakcij med lansoprazolom in NSAID pri njunem sočasnem jemanju. Poleg tega tudi raziskave interakcij med omeprazolom in NSAID niso pokazale takšnih učinkov. Pomanjkanje formalnih raziskav interakcije z NSAID se mora primerno odražati v Povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Predloženi bibliografski podatki vsebujejo dokaze, ki podpirajo indikacije:

- Zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID
- Zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID, pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje, da bo potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID.

Toda indikacija, ki vključuje lajšanje simptomov v tej populaciji, ni zadostno podprta. V eni izmed raziskav je lansoprazol v primerjavi s placebom zmanjšal le potrebo po antacidih, ni pa bila dokazana bistvena razlika pri simptomih.

Zato lahko razmerje med koristmi in tveganji za zdravilo Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, za predlagane indikacije velja kot ugodno.

RAZLOGI ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ker

- je bil namen napotitve uskladiti Povzetek glavnih značilnosti zdravila glede indikacije,

- je bil Povzetek glavnih značilnosti zdravila, ki ga je predlagal vlagatelj, ovrednoten na podlagi predložene dokumentacije in znanstvene razprave znotraj Odbora,

je CHMP za Lansoprazol in povezana imena (glejte Dodatek I) priporočil odobritev dovoljenj za promet z dopolnili Povzetka glavnih značilnosti zdravila, kakor je opredeljeno v Dodatku III.

DODATEK III

SPREMENJEN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA REFERENČNE DRŽAVE ČLANICE

Opomba: Ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila je bil priložen k odločbi Komisije v zvezi s tem postopkom, ki je bil sprožen v skladu s členom 29, za zdravila, ki vsebujejo lansoprazol. Besedilo je bilo takrat veljavno.

Pristojne oblasti držav članic bodo podatke o izdelku posodobile v skladu z zahtevami, ko bo podana odločba Komisije. Zaradi tega ta Povzetek glavnih značilnosti zdravila ne predstavlja nujno sedanjega besedila.

1. IME ZDRAVILA

Lansoprazol in povezana imena (glejte Dodatek I), 15-mg gastrorezistentne kapsule, trde
Lansoprazol in povezana imena (glejte Dodatek I), 30-mg gastrorezistentne kapsule, trde

[Glejte Dodatek I – podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka trda kapsula vsebuje 15 ali 30 mg lansoprazola.

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

Za pomožne snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentna kapsula, trda

15 mg:

Neprosojne, rumene, trde želatinaste kapsule, ki vsebujejo pelete z enterično oblogo.

30 mg:

Neprosojne, bele, trde želatinaste kapsule, ki vsebujejo pelete z enterično oblogo.

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje endoskopsko ali radiografsko potrjenih razjed dvanajstnika in želodca.
- Zdravljenje refluksnega ezofagitisa.
- Dolgotrajna profilaksa refluksnega ezofagitisa.
- Zollinger-Ellisonov sindrom.
- Zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID) pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID
- Profilaksa razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje, da bo potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje razjede dvanajstnika:

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat dnevno v trajanju 2 tednov. Pri bolnikih, ki se ne pozdravijo v tem času, je treba zdravljenje z istim odmerkom nadaljevati še dva tedna.

Zdravljenje razjede želodca:

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat dnevno v trajanju 4 tednov. Razjeda se ponavadi zaceli v 4 tednih, vendar je treba pri bolnikih, ki se ne pozdravijo v tem času, zdravljenje podaljšati z istim odmerkom za 4 tedne.

Zdravljenje refluksnega ezofagitisa:

Priporočeni odmerek lansoprazola je 30 mg enkrat dnevno v trajanju 4 tednov. Pri bolnikih, ki se ne pozdravijo v tem času, se sme zdravljenje z istim odmerkom nadaljevati še 4 tedne.

Profilaksa refluksnega ezofagitisa:

15 mg enkrat dnevno. Odmerek se po potrebi lahko poveča na 30 mg dnevno.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Priporočeni začetni odmerek je 60 mg enkrat dnevno. Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej in zdravljenje nadaljevati, dokler je potrebno. Lahko se uporabljajo odmerki do 180 mg dnevno. Če potrebni dnevni odmerek presega 120 mg, ga je treba razdeliti v dva odmerka.

Benigne razjede želodca in dvanajstnika, povezane z NSAID:

30 mg enkrat dnevno v trajanju 4 tednov. Pri bolnikih, ki ne okrevajo povsem, se zdravljenje lahko podaljša še za štiri tedne. Pri bolnikih z razjedami, ki se težko zacelijo, ali tveganjem zanje bo morda potrebno daljše zdravljenje in/ali večji odmerki.

Profilaksa benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID, pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID:

15 mg enkrat dnevno. Če zdravljenje ni uspešno, je treba uporabiti odmerek 30 mg enkrat dnevno.

Simptomatska bolezen gastroezofagealnega refluksa:

Priporočeni odmerek je 15 mg ali 30 mg enkrat dnevno. Simptomi se hitro odpravijo. Morda bo potrebno prilagajanje odmerka posamezniku. Če se simptomi ne odpravijo v 4 tednih zdravljenja z odmerkom 30 mg dnevno, se priporočajo nadaljnje preiskave.

Okvara delovanja jeter ali ledvic:

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagajati. Vendar pri teh bolnikih odmerek ne sme preseči 30 mg dnevno. Pri uporabi lansoprazola pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem jeter je treba biti previden. Pri bolnikih z blago okvarjenim delovanjem jeter odmerek ne sme preseči 30 mg. Pri bolnikih z zmerno okvarjenim delovanjem jeter odmerek ne sme preseči 15 mg dnevno. Zaradi pomanjkanja podatkov bolnikov s hudo okvaro delovanja jeter ne smemo zdraviti z lansoprazolom (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Otroci:

Uporabo lansoprazola pri otrocih odsvetujemo, saj njegova varnost in učinkovitost v tej populaciji še ni ugotovljena.

Starejše osebe: Zaradi podaljšanega izločanja lansoprazola, bo pri starejših osebah morda treba zdravljenje razdeliti v odmerke po 15–30 mg, glede na potrebe posameznika. Vendar dnevni odmerek pri starejših osebah ne sme preseči 30 mg.

Kapsule se pogoltnejo cele s tekočino. Kapsule se lahko izpraznijo, vendar se njihove vsebine ne sme žvečiti ali zdrobiti. Sočasno uživanje hrane upočasni in zmanjša absorpcijo lansoprazola. Zdravilo je najučinkovitejše, kadar ga bolnik vzame na prazen želodec

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za lansoprazol ali katero koli pomožno snov.

4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Diagnozo razjede želodca ali dvanajstnika in refluksnega ezofagitisa je treba potrditi z endoskopijo ali drugo ustrezno diagnostično metodo. Refluksni ezofagitis morda ni prisoten v obliki razjede in/ali vidne poškodbe, zato v nekaterih primerih endoskopija ni zadostna.

Pred začetkom zdravljenja razjede želodca z lansoprazolom je treba izključiti možnost malignega tumorja želodca, ker lahko lansoprazol zamaskira simptome in prepreči pravočasno diagnosticiranje.

Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter je treba lansoprazol uporabljati zelo previdno. (Glejte poglavje 4.2 Odmerjanje in način uporabe)

Lansoprazol deluje podobno kot omeprazol. Oba povečata pH v želodcu. Naslednja izjava temelji na analogiji z omeprazolom. Zmanjšana kislost v želodcu zaradi lansoprazola poveča število bakterij, ki so normalno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z lansoprazolom lahko rahlo zveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb z bakterijami, kot sta *Salmonella* in *Campylobacter*.

Pri bolnikih z razjedami želodca in dvanajstnika je treba upoštevati možnost okužbe z bakterijo *H. pylori* kot etiološkega dejavnika.

Če se lansoprazol uporablja v kombinaciji z antibiotiki pri eradikaciji bakterije *H. pylori*, je treba upoštevati tudi navodila za uporabo teh antibiotikov.

Zaradi omejenih podatkov o varnosti bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju, ki traja dlje kot eno leto, je treba redno ocenjevati zdravljenje in opraviti temeljito oceno tveganja in koristi (glejte 5.3 Predklinični podatki o varnosti).

Če se pri dolgotrajni uporabi (> 1 leto) pojavijo motnje vida, se je treba posvetovati z okulistom.

Bolniki z redkimi podedovanimi težavami z netoleranco za fruktozo, okvarjeno absorpcijo glukoze in galaktoze ali pomanjkanjem sukraze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, povezana s citokromom P450

Lansoprazol presnavlja encimski sistem, povezan s citokromom P450 (CYP2C19 in CYP3A4), zato so mogoče interakcije z zdravili, ki jih presnavlja isti encimski sistem.

Učinek drugih zdravil na lansoprazol

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19, lahko povečajo koncentracijo lansoprazola v plazmi. Zaviralec CYP2C19, fluvoksamin, je povečal koncentracijo lansoprazola v plazmi do 4-krat.

Zdravila, ki zavirajo CYP3A4

Zdravila, ki zavirajo CYP3A4, kot so ketokonazol, itrakonazol, zaviralci proteaz, makrolidi itn., lahko bistveno povečajo koncentracijo lansoprazola v plazmi.

Učinek lansoprazola na druga zdravila

Ketokonazol in itrakonazol

Prisotnost želodčne kisline poveča absorpcijo ketokonazola in itrakonazola iz prebavil. Odmerjanje lansoprazola lahko zmanjša koncentracijo ketokonazola in itrakonazola pod terapevtsko raven, zato se je treba kombinaciji teh zdravil izogibati. Ta učinek je lahko prisoten tudi, če lansoprazol kombiniramo z drugimi zdravili, katerih absorpcija je odvisna od pH.

Digoksin

Sočasna uporaba lansoprazola in digoksina lahko poveča ravni digoksina v plazmi. Zato je treba pri bolnikih, ki prejemajo digoksin, nadzorovati ravni v plazmi in odmere digoksina po potrebi prilagoditi.

Zdravila, ki jih presnavlja CYP3A4

Lansoprazol lahko poveča plazemsko koncentracijo zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4. Pri kombiniranju lansoprazola z zdravili, ki jih presnavlja ta encim, je treba biti previden.

Takrolimus

Sočasna uporaba z lansoprazolom poveča koncentracijo takrolimusa (substrat encimov CYP3A in P-gp) v plazmi. Uporaba lansoprazola lahko poveča povprečno izpostavljenost takrolimusu za do 81 %. Ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z lansoprazolom se priporoča nadzorovanje koncentracije takrolimusa v plazmi.

Karbamazepin

Med sočasnim zdravljenjem s karbamazepinom (substratom encima CYP3A) in lansoprazolom se priporoča previdnost. Ta kombinacija zdravil lahko povzroči povečanje koncentracije karbamazepina in zmanjšanje koncentracije lansoprazola.

Fenitoin

Študije so pokazale, da je morda treba zmanjšati odmerjanje fenitoina (substrata encimov CYP2C19 in CYP2C9), kadar se uporablja skupaj z lansoprazolom. Ob začetku in koncu zdravljenja z lansoprazolom se priporočata previdnost in nadzorovanje koncentracije fenitoina v plazmi.

Varfarin

Ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z lansoprazolom in varfarinom se priporočata previdnost in pogostejši nadzor.

Teofilin

Lansoprazol zmanjša koncentracijo teofilina v plazmi za 14 %. Pri posameznih bolnikih lahko pride do klinično pomembnega zmanjšanja. Pri kombiniranju teh dveh zdravil se priporoča previdnost.

Klinično pomembnih interakcij med lansoprazolom in nesteroidnimi protivnetnimi zdravili ali diazepamom niso ugotovili. Formalnih študij z lansoprazolom in NSAID niso opravili.

Antacidi in sukralfat lahko zmanjšajo biološko razpoložljivost lansoprazola, zato je treba odmere lansoprazola vzeti vsaj eno uro prej ali pozneje.

Opazili so, da lansoprazol *in vitro* zavira transportno beljakovino P-glikoprotein (Pgp). Ni mogoče izključiti možnosti, da lansoprazol morda vpliva na transport prek te beljakovine in posledično poveča plazemske koncentracije substratov P-gp, kot je digoksin.

Pri kombiniranju lansoprazola in zdravil z ozkim terapevtskim indeksom je treba biti previden, ker učinek lansoprazola na presnovo drugih zdravil še ni bil temeljito raziskan.

Do sedaj so odkrili naslednje interakcije med lansoprazolom in nekaterimi antibiotiki, ki se uporabljajo v eradikacijskem zdravljenju:

Sočasno uporabljeno zdravilo	Odmerjanje in trajanje kombinirane uporabe	Učinek*
lansoprazol + klaritromicin	30 mg + 500 mg 3-krat/dan, 5 dni	Povečane plazemske koncentracije presnovka klaritromicina za 16 %; povečana biološka razpoložljivost lansoprazola za 19 % do 32 %
lansoprazol + amoksicilin	30 mg + 1000 mg 3-krat/dan, 5 dni	Upočasnen privzem amoksicilina
lansoprazol + metronidazol	Še ni raziskano	
lansoprazol + klaritromicin + amoksicilin	30 mg + 500 mg + 1000 mg dvakrat dnevno, 5 dni	Povečana biološka razpoložljivost in razpolovni čas lansoprazola za 30 %; povečana plazemska koncentracija presnovka klaritromicina za 30 %

*Učinki klaritromicina na farmakokinetiko lansoprazola so verjetno odvisni od bolnikovega genotipa CYP2C19. Pri osebah s slabšo presnovo so učinki bolj izraziti kot pri osebah z boljšo presnovo.

Uživanje hrane zmanjša biološko razpoložljivost lansoprazola: lansoprazol je priporočeno vzeti pred obrokom.

4.6. Nosečnost in dojenje

Za lansoprazol ni kliničnih podatkov o uporabi med nosečnostjo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Uporaba lansoprazola med nosečnostjo torej ni priporočena.

Ni znano, ali se lansoprazol izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se lansoprazol izloča v mleko. Pri odločitvi, ali nadaljevati ali prekiniti dojenje oziroma ali nadaljevati ali prekiniti zdravljenje z lansoprazolom, je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z lansoprazolom za žensko.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Lahko se pojavijo neželene reakcije na zdravilo, kot sta vrtoglavica in utrujenost (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki). V takih pogojih je zmožnost reagiranja lahko zmanjšana. Pri vožnji in uporabi strojev je treba to upoštevati. (glejte poglavje 4.8 Neželeni učinki).

4.8. Neželeni učinki

	Pogosti (> 1 %)	Občasni (0,1–1 %)	Redki (0,01–0,1 %)	Zelo redki (< 0,01 %)
Bolezni prebavil	navzeja, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje, bruhanje, vetrovi in dispepsija.		suha usta ali grlo, glositis, kandidiaza ezofagusa, pankreatitis	kolitis, stomatitis in črn jezik.
Koža in lasje	ekcem, urtikarija in srbenje.		petehija, purpura, izguba las, multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza.	
Živčevje	glavobol, vrtoglavica		nemir, insomnija, dremavost, depresija, halucinacije, zmedenost, vrtoglavica in parestezija, zaspanost, tremor.	
Jetra in ledvice		Povečanje ravni jetrnih encimov	hepatitis, ikterus in intersticijski nefritis.	
Kri			trombocitopenija, eozinofilija, pancitopenija in	agranulocitoza

			agranulocitoza, anemija, levkopenija.	
Srce in ožilje			periferni edem, palpitacije in bolečine v prsnem košu.	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			bolečine v mišicah in sklepih	
Čutila			motnje okusa in vida.	
Bolezni endokrinega sistema				ginekomastija, galaktoreja.
Splošno	utrujenost.		povečana telesna temperatura, hiperhidroza, bronhialna konstrikcija, impotenca in angioedem.	anafilaktični šok, splošni občutek nelagodja
Preiskave				Povečanje ravni holesterola in trigliceridov.

4.9. Preveliko odmerjanje

Učinki prevelikega odmerjanja lansoprazola pri človeku niso znani (čeprav je akutna toksičnost verjetno majhna), zato ni mogoče dati navodil za zdravljenje. V preskušanjih so brez bistvenih neželenih učinkov uporabili odmerke do 180 mg lansoprazola dnevno.

Možni simptomi prevelikega odmerjanja lansoprazola so v poglavju 4.8 Neželeni učinki.

S hemodializo se ne odstrani pomembna količina lansoprazola. Če je potrebno zdravljenje, se priporoča izpiranje želodca, uporaba aktivnega oglja in simptomatsko zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1. Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC03.

Lansoprazol je zaviralec protonske črpalke v želodcu. Z zaviranjem aktivnosti H^+/K^+ ATPaze parietalnih celic želodca zavira končno stopnjo tvorbe želodčne kisline. Zaviranje je odvisno od odmerka in reverzibilno, učinkuje pa na bazalno in tudi stimulirano izločanje želodčne kisline. Lansoprazol je koncentriran v parietalnih celicah in se aktivira v njihovem kislem okolju, kjer reagira s sulfidrilno skupino H^+/K^+ ATPaze, kar povzroči zaviranje encimske aktivnosti.

Učinek na izločanje želodčne kisline:

Lansoprazol je specifični zaviralec protonske črpalke parietalnih celic. En 30-miligramski peroralni odmerek lansoprazola zavre izločanje želodčne kisline, ki ga spodbuja pentagastrin, za približno 80 %. Po ponavljajoči se dnevni uporabi v trajanju 7 dni se izločanje želodčne kisline zavre za približno 90 %. Ustrezno učinkuje tudi na bazalno izločanje želodčne kisline. En 30-miligramski peroralni odmerek zmanjša bazalno izločanje za približno 70 %, posledično pa se že od prvega odmerka ublažijo simptomi pri bolnikih. Po osmih dneh ponavljajoče se uporabe je zmanjšanje približno 85-odstotno. Hitro lajšanje

simptomov dosežemo z odmerkom 30 mg dnevno, večina bolnikov z razjedo dvanajstnika okreva v 2 tednih, bolniki z razjedo želodca in refluksnim ezofagitisom pa v 4 tednih.

5.2. Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in distribucija:

Želodčna kislina hitro inaktivira lansoprazol, ki se zato daje v obliki granul z enterično oblogo v želatinastih kapsulah. Absorpcija iz dvanajstnika je hitra in največja koncentracija v plazmi se doseže v 1,5–2,0 urah. Biološka razpoložljivost po enkratnem 30-miligramskem odmerku in po ponavljajoči se dnevni uporabi je 80–90 %. Uživanje hrane upočasni absorpcijo lansoprazola in zmanjša biološko razpoložljivost (AUC) za približno 25 %. Antacidi in sukralfat lahko zmanjšajo biološko razpoložljivost lansoprazola. Vezava lansoprazola na beljakovine v plazmi je približno 95-odstotna, vendar to ne vpliva na druga zdravila, ki se vežejo na beljakovine v plazmi.

Presnova in odstranjevanje iz telesa:

Presnovo lansoprazola katalizira predvsem encim CYP2C19. K presnovi prispeva tudi encim CYP3A4. CYP2C19 je izpostavljen genetskemu polimorfizmu in 2–6 % populacije, t. i. slabi presnavljalci (PM – Poor Metaboliser), so homozigoti za mutantni alel CYP2C19, in zato nimajo funkcionalnega encima CYP2C19. Pri PM je izpostavljenost lansoprazolu nekajkrat večja kot pri dobrih presnavljalcih (EM – Extensive Metaboliser).

Razpolovni čas izločanja lansoprazola je 1,0 do 2,0 uri. Med zdravljenjem se razpolovni čas ne spreminja. Enkratni odmerek lansoprazola zavira izločanje želodčne kisline za več kot 24 ur. Lansoprazol se aktivira v parietalnih celicah, zato njegova koncentracija ni odvisna od zaviranja izločanja želodčne kisline. Lansoprazol se v glavnem presnavlja v jetrih. V plazmi so odkrili tri presnovke: sulfon, 5-hidroksi lansoprazol in sulfid. Ti presnovki nimajo bistvenega učinka na izločanje kisline. Približno 15–50 % presnovkov se izloči z urinom, preostanek pa z blatom. V urinu so odkrili tri presnovke: 5-hidroksi sulfon, 5-hidroksi sulfid in 5-hidroksi lansoprazol. Pri bolnikih s cirozo je vrednost AUC lansoprazola bistveno povečana, razpolovni čas izločanja je podaljšan, vendar znakov kopičenja lansoprazola niso odkrili. Oslabljen delovanje ledvic ne spremeni bistveno biološke razpoložljivosti lansoprazola. Izločanje lansoprazola pri starejših osebah je nekoliko upočasnjeno.

5.3. Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na podlagi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

V dveh študijah karcinogenosti na podganah je lansoprazol povzročil od odmerka odvisno hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide celic ECL, povezane s hipergastrinemijo zaradi zaviranja izločanja kisline in atrofijo mrežnice. Atrofija mrežnice se ni pojavila do 18. meseca zdravljenja. Tega učinka niso opazili pri opicah, psih ali miših. Pri miših so se razvili hiperplazija želodčnih celic ECL, tumorji na jetrih in adenom mrežja testisa. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

Rezultati študij karcinogenega potenciala so pokazali, da je zdravljenje z lansoprazolom povezano s hiperplazijo Leydigovih celic in benignimi tumorji Leydigovih celic pri podganah.

V študijah na podganah so odkrili intestinalno metaplazijo. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKE PODATKI

6.1. Seznam pomožnih snovi

Kroglice iz sladkorja (saharoza in koruzni škrob)
Natrijev lavrilsulfat
Meglumin
Manitol
Hipromeloza
Makrogol 6000
Smukec
Polisorbat 80
Titanov dioksid (E 171)
kopolimer metilakrilne kisline in etilakrilata (1:1, 30-odstotna disperzija)

Ovoj kapsul:

Želatina
Titanov dioksid (E 171)

Pri zdravilu Lansoprazole 15 mg tudi:
Kinolinsko rumeno (E 104)

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

3 leta

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Zdravilo shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini, zaščiteno pred vlago.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz aluminija/aluminija (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazole 15 mg:

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

Lansoprazole 30 mg:

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

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

[Podatke je treba dopolniti v posameznih državah]

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA