

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Lanzul 15 mg trde gastrorezistentne kapsule

Lanzul 30 mg trde gastrorezistentne kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 15 mg ali 30 mg lansoprazola.

Pomožna snov z znanim učinkom:

	kapsule po 15 mg	kapsule po 30 mg
saharoza	74,56 mg	149,11 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Lanzul 15 mg trde gastrorezistentne kapsule so polnjene z belimi do svetlo rjavimi ali rahlo roza obarvanimi peletami, telo kapsule je bele, kapica rdeče-rjave barve.

Lanzul 30 mg trde gastrorezistentne kapsule so polnjene z belimi do svetlo rjavimi ali rahlo roza obarvanimi peletami, telo in kapica kapsule sta bele barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Lansoprazol je indiciran pri odraslih za:

- zdravljenje razjede dvanajstnika in želodca,
- zdravljenje refluksnega ezofagitisa,
- profilakso refluksnega ezofagitisa,
- eradikacijo bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) pri sočasnem zdravljenju z ustreznimi antibiotiki za zdravljenje razjed, povezanih s *H. pylori*,
- zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID,
- profilakso razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID, pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje (glejte poglavje 4.2) in pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID,
- simptomatsko bolezen gastroezofagealnega refluksa,
- Zollinger-Ellisonov sindrom.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje razjede dvanajstnika:

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

PI_Text028057_3	- Updated:	Page 1 of 13
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravljenje razjede želodca:

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat na dan v trajanju 4 tednov. Razjeda se navadno zaceli v 4 tednih, vendar se pri bolnikih, ki se ne pozdravijo v tem času, zdravljenje lahko podaljša z istim odmerkom še za 4 tedne.

Refluksni ezofagitis:

Priporočeni odmerek je 30 mg enkrat na dan 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 na dan. Odmerek se po potrebi lahko poveča na 30 mg na dan.

Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori*:

Pri iskanju ustreznega kombiniranega zdravljenja je treba upoštevati uradne lokalne smernice glede bakterijske rezistence, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, vendar včasih 14 dni) in ustrezne uporabe antibiotikov.

Priporočeni odmerek je 30 mg zdravila Lanzul dvakrat na dan 7 dni v eni izmed naslednjih kombinacij:

klaritromicin 250–500 mg dvakrat na dan + amoksicilin 1 g dvakrat na dan;

klaritromicin 250 mg dvakrat na dan + metronidazol 400–500 mg dvakrat na dan.

Pri uporabi kombinacije klaritromicina z zdravilom Lanzul in amoksicilinom ali metronidazolom se doseže do 90-odstotna eradikacija bakterije *H. pylori*.

Šest mesecev po uspešnem eradikacijskem zdravljenju je nevarnost ponovne okužbe majhna, zato ponovitev bolezni ni verjetna.

Proučili so tudi režim, ki vključuje 30 mg lansoprazola dvakrat na dan, 1 g amoksicilina dvakrat na dan in 400–500 mg metronidazola dvakrat na dan. Pri tej kombinaciji so opazili nižjo stopnjo eradikacije kot pri režimih s klaritromicinom. Kadar je lokalna stopnja rezistence na metronidazol majhna, je lahko ta kombinacija primerna za osebe, ki pri eradikacijskem zdravljenju ne morejo jemati klaritromicina.

Zdravljenje benignih razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID), pri bolnikih, pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID:

30 mg enkrat na dan v trajanju 4 tednov. Pri bolnikih, ki ne okrevajo popolnoma, se zdravljenje lahko podaljša še za 4 tedne. Pri bolnikih z razjedami, ki se težko zacelijo, ali tveganjem zanje bo verjetno potrebno daljše zdravljenje ali večji odmerki ali oboje.

Profilaksa razjed dvanajstnika in želodca, povezanih z NSAID, pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje (kot je starost > 65 let ali razjeda dvanajstnika in želodca v anamnezi) in pri katerih je potrebno neprekinjeno zdravljenje z NSAID:

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

Simptomatska bolezen gastroezofagealnega refluksa:

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

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Priporočeni začetni odmerek je 60 mg enkrat na dan. Odmerek je treba prilagoditi vsakemu bolniku

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posebej in zdravljenje nadaljevati, dokler je potrebno. Lahko se uporabljajo odmerki do 180 mg na dan. Če potrebni dnevni odmerek presega 120 mg, ga je treba razdeliti v dva odmerka.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Okvara ledvic:

Bolnikom z okvaro delovanja ledvic ni treba prilagajati odmerka.

##### Okvara jeter:

Bolnike z zmerno do hudo boleznijo jeter je treba redno spremljati, priporoča pa se 50-odstotno zmanjšanje dnevnega odmerka (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### Starostniki:

Zaradi zmanjšane očistka lansoprazola pri starostnikih bo morda treba prilagoditi odmerek glede na potrebe vsakega bolnika posebej. Dnevni odmerek 30 mg se pri starostnikih ne sme preseči, razen kadar obstajajo nujne klinične indikacije.

#### *Pediatrična populacija*

Klinični podatki so omejeni, zato uporaba zdravila Lanzul pri otrocih ni priporočena (glejte tudi poglavje 5.2), pomen ugotovitev študij na mladih živalih pa za ljudi trenutno ni znan (glejte poglavje 5.3). Zdravljenju otrok, mlajših od 1 leta, se je treba izogniti, saj podatki, ki so na voljo ne kažejo pozitivnih vplivov na zdravljenje gastroezofagealnega refluksa.

#### Način uporabe

Za najboljši učinek je treba zdravilo Lanzul jemati enkrat na dan, najbolje zjutraj, razen kadar se uporablja za eradikacijo *H. pylori*. Takrat ga je treba jemati dvakrat na dan, enkrat zjutraj in enkrat zvečer. Zdravilo Lanzul je treba jemati vsaj 30 minut pred obrokom (glejte poglavje 5.2). Kapsule je treba pogoltniti cele, s tekočino.

Za bolnike, ki imajo težave s požiranjem, so študije in klinična praksa pokazale, da se za lažjo uporabo kapsule lahko odprejo in zrnca premešajo z malo vode ali jabolčnega/paradižnikovega soka ali pa se potresejo na majhno količino mehke hrane (npr. jogurt, jabolčni pire). Kapsule se lahko odprejo in zrnca premešajo s 40 ml jabolčnega soka za uporabo z nazogastrično cevko (glejte poglavje 5.2). Zdravilo je treba uporabiti takoj po pripravi suspenzije ali zmesi.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Maligna neoplazma želodca

Kot pri drugih oblikah zdravljenja razjed je treba med zdravljenjem razjede želodca z lansoprazolom izključiti možnost malignega tumorja želodca, ker lahko lansoprazol prikrije simptome in prepreči pravočasno diagnosticiranje.

#### Zaviralci proteaze virusa HIV

Sočasne uporabe lansoprazola z zaviralci proteaze HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega želodčnega pH-ja, kot sta npr. atazanavir in nelfinavir, ne priporočamo, ker se znatno zmanjša njihova biološka uporabnost (glejte poglavje 4.5).

#### Vpliv na absorpcijo vitamina B<sub>12</sub>

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Lansoprazol lahko, kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> (ciankobalamin) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi telesnimi zalogami ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B<sub>12</sub> (ciankobalamina) ali če so se pojavili značilni klinični simptomi.

#### Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je lansoprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so redko poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Hipomagneziemija lahko povzroči hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija (in hipomagneziemija, povezana s hipokalcemijo in/ali hipokaliemijo) izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa pri tistih, ki poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravstveno osebje razmisliti o merjenju koncentracij magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

#### Okvara jeter

Pri bolnikih z zmerno do hudo jetno okvaro je treba lansoprazol uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

#### Bakterijske okužbe prebavil

Kot vsi zaviralci protonske črpalke lahko tudi lansoprazol poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. To lahko poveča tveganje za okužbe prebavil, ki jih povzročajo bakterije, kot so *Salmonella*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*.

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

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

#### Dolgotrajno zdravljenje

Zaradi omejenih podatkov o varnosti bolnikov na vzdrževalnem zdravljenju, ki traja dlje kot eno leto, je treba redno preverjati zdravljenje ter temeljito oceniti tveganje in koristi.

#### Motnje v prebavnem traktu

Pri bolnikih, ki jemljejo lansoprazol, so zelo redko poročali o primerih kolitisa. V primeru hude ali perzistentne driske ali obojega je treba pretehtati možnost prekinitve zdravljenja.

#### Sočasna uporaba z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili

Zdravljenje za preprečevanje peptičnih razjed pri bolnikih, ki potrebujejo neprekinjeno zdravljenje z nesteroidni antirevmatiki, je treba omejiti na bolnike z velikim tveganjem (npr. predhodne krvavitve, perforacija ali razjeda v prebavilih, starost, sočasna uporaba zdravil, ki povečajo verjetnost neželenih učinkov v zgornjih prebavilih [npr. kortikosteroidi ali antikoagulant], prisotnost resnega dejavnika komorbidnosti ali dolgotrajna uporaba največjih priporočenih odmerkov nesteroidnih antirevmatikov).

#### Zlomi kosti

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo celokupno tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starostnikih ali pri bolnikih pri katerih obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni ustrezne obravnave v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostno količino vitamina D in kalcija.

#### Resni neželeni učinki na koži (SCAR)

V povezavi z lansoprazolom so z neznano pogostostjo poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN) in reakcijo na zdravilo z eozinofilijo ter sistemskimi simptomi (DRESS), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome ter jih pozorno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba lansoprazol nemudoma ukiniti in razmisliti o alternativnem zdravljenju.

#### Subakutni kožni eritematozni lupus (SCLE)

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri SCLE. Če se na koži pojavijo lezije, zlasti na predelih, ki so izpostavljeni soncu, in če jih spremlja artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravnik pa mora razmisliti o prenehanju zdravljenja z zdravilom Lanzul. Če se je SCLE pojavil pri predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke, lahko to poveča tveganje za pojav SCLE pri uporabi drugih zaviralcev protonske črpalke.

#### Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Lanzul (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

#### Ledvična okvara

Pri bolnikih, ki so jemali lansoprazol, so opazili akutni tubulointersticijski nefritis (TIN), ki se lahko pojavi kadar koli med zdravljenjem z lansoprazolom (glejte poglavje 4.8). Akutni tubulointersticijski nefritis lahko napreduje v odpoved ledvic.

V primeru suma na TIN je treba prenehati z jemanjem lansoprazola in nemudoma začeti ustrezno zdravljenje.

#### *Saharoza*

Zdravilo Lanzul vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

#### *Natrij*

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Učinki lansoprazola na druga zdravila**

#### **Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH**

Lansoprazol lahko vpliva na absorpcijo drugih zdravil, pri katerih je pH v želodcu pomembna determinanta peroralne uporabnosti.

#### Zaviralci proteaze HIV:

Sočasne uporabe lansoprazola z zaviralci proteaze HIV, katerih absorpcija je odvisna od kislega želodčnega pH-ja, kot sta npr. atazanavir in nelfinavir, ne priporočamo, ker se znatno zmanjša njihova biološka uporabnost (glejte poglavje 4.4).

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

#### Ketokonazol in itraconazol:

Prisotnost želodčne kisline poveča absorpcijo ketokonazola in itraconazola iz prebavil. Odmerjanje lansoprazola lahko zmanjša koncentracijo ketokonazola in itraconazola pod terapevtsko raven, zato se je treba kombinaciji teh zdravil izogibati.

#### Digoksin:

Sočasna uporaba lansoprazola in digoksina lahko poveča ravni digoksina v plazmi. Zato je treba ob začetku in koncu zdravljenja z lansoprazolom kontrolirati ravni digoksina v plazmi in odmerik digoksina po potrebi prilagoditi.

#### Metotreksat:

Sočasna uporaba z visokimi odmerki metotreksata lahko poveča vrednosti ter podaljša čas serumske koncentracije metotreksata in/ali njegovega presnovka, kar ima lahko za posledico toksičnost metotreksata. V shemah zdravljenja, kjer se uporabljajo visoki odmerki metotreksata, je morda treba razmisliti o začasni ukinitvi lansoprazola.

#### Varfarin:

Sočasna uporaba lansoprazola 60 mg in varfarina ni vplivala na farmakokinetiko varfarina ali na vrednosti INR-ja. Vendar pa so o povečanih vrednostih INR-ja in podaljšanju protrombinskega časa poročali pri bolnikih, ki so sočasno jemali zaviralce protonske črpalke in varfarin. Povečanje vrednosti INR-ja in podaljšanje protrombinskega časa ima lahko za posledico nenormalne krvavitve in celo smrt. Bolnike, ki se sočasno zdravijo z lansoprazolom in varfarinom, je morda treba spremljati glede povečanih vrednosti INR-ja in podaljšanja protrombinskega časa, še zlasti ob uvedbi ali zaključku sočasnega zdravljenja ter ob neredni uporabi lansoprazola

#### **Zdravila, ki jih presnavljajo encimi P450**

Lansoprazol lahko poveča koncentracije zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4, v plazmi. Sočasna uporaba lansoprazola z zdravili, ki jih presnavlja ta encim in ki imajo ozko terapevtsko okno, zahteva previdnost.

#### Teofilin:

Lansoprazol zmanjša koncentracijo teofilina v plazmi, kar lahko zmanjša pričakovani klinični učinek odmerka. Ob sočasni uporabi lansoprazola in teofilina je treba bolnika spremljati.

#### Takrolimus:

Sočasna uporaba z lansoprazolom poveča koncentracijo takrolimusa (substrat encimov CYP3A in P-gp) v plazmi. Izpostavljenost lansoprazolu je povečala povprečno izpostavljenost takrolimusu do 81 %. Ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z lansoprazolom se priporoča spremljanje koncentracije takrolimusa v plazmi.

#### **Zdravila, ki jih transportira P-glikoprotein**

Opazili so, da lansoprazol *in vitro* zavira transportno beljakovino P-glikoprotein (P-gp). Klinični pomen tega ni znan.

#### **Učinki drugih zdravil na lansoprazol**

#### **Zdravila, ki zavirajo CYP2C19**

##### Fluvoksamin:

Pri uporabi kombinacije lansoprazola in fluvoksamina, ki zavira CYP2C19, je treba pretehtati možnost zmanjšanja odmerka lansoprazola. Koncentracije lansoprazola v plazmi se povečajo do štirikrat.

#### **Zdravila, ki inducirajo delovanje CYP2C19 in CYP3A4**

Induktorji encimov, ki vplivajo na CYP2C19 in CYP3A4, kot sta rifampicin in šentjanževka

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(*Hypericum perforatum*), lahko precej zmanjšajo koncentracijo lansoprazola v plazmi.

#### **Druga zdravila**

##### Sukralfat, antacidi:

Sukralfat in antacidi lahko zmanjšajo biološko uporabnost lansoprazola, zato je treba lansoprazol vzeti vsaj eno uro po uporabi teh zdravil.

Klinično pomembnih interakcij med lansoprazolom in nesteroidnimi antirevmatiki niso ugotovili, vendar formalnih študij interakcij niso opravili.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi lansoprazola pri nosečnicah je malo. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj.

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi lansoprazola bolje izogibati.

##### Dojenje

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.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu lansoprazola na plodnost pri ljudeh ni. Lansoprazol ni vplival na plodnost podganjih samcev ali samic.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Lahko se pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, vrtoglavica, motnje vida in somnolenca (glejte poglavje 4.8). V takih razmerah je zmožnost odzivanja lahko zmanjšana.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Tabelarni seznam neželenih učinkov

Pogostnost neželenih učinkov je definirana kot:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Organski sistem</b>					

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost \ Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		Trombocitopenija*, eozinofilija, levkopenija*	Anemija	Agranulocitoza*, pancitopenija*	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				Anafilaktični šok*	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>					Hiponatriemija, Hipomagnezitemija*, Hipokalcijemija* <sup>†</sup> in Hipokaliemija* <sup>†</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>		Depresija	Insomnija, halucinacije, konfuznost		Vidne halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	Glavobol, omotica		Nemir, vrtoglavica, parestezija, somnolenca, tremor		
<b>Očesne bolezni</b>			Motnje vida		
<b>Bolezni prebavil</b>	Navzea, driska, bolečine v trebuhu, zaprtje, bruhanje, flatulenca, suha usta ali grlo, polipi fundičnih žlez (benigni)		Glositis, kandidoza požiralnika, pankreatitis, motnje okušanja	Kolitis*, stomatitis	
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Zvišane ravni jetrnih encimov		Hepatitis, zlatenica		
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Urtikarija, srbenje, izpuščaj		Petehije, purpura, izguba las, multiformni eritem, občutljivost za svetlobo	Steven-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*	Subakutni kožni eritematozni lupus* ( <i>glejte poglavje 4.4</i> ) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi



1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pogostnost \ Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		Artralgija, mialgija, zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)			
<b>Bolezni sečil</b>			Tubulointeristijski nefritis (z možnim napredovanjem v odpoved ledvic)		
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>			Ginekomastija		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	Utrujenost	Edem	Zvišana telesna temperatura, hiperhidroza, angioedem, anoreksija, impotenca		
<b>Preiskave</b>				Zvišane ravni holesterola in trigliceridov, hiponatriemija	

\* Postmarketinški dogodki

† Hipokalciemija in/ali hipokaliemija je lahko povezana s pojavom hipomagneziemije (glejte poglavje 4.4)

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **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 pomembnih neželenih učinkov uporabili peroralne odmerke do 180 mg in intravenske do 90 mg lansoprazola na dan.

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Možni simptomi prevelikega odmerjanja lansoprazola so v poglavju 4.8.

Če se sumi na preveliko odmerjanje, je treba bolnika skrbno spremljati. S hemodializo se ne odstrani pomembna količina lansoprazola. Po potrebi se priporoča izpiranje želodca, uporaba aktivnega oglja in simptomatsko zdravljenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02BC03.

#### Mehanizem delovanja

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 je 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. Enkratni 30-miligramski peroralni odmerek lansoprazola zavre izločanje želodčne kisline, ki ga spodbuja pentagastrin, za približno 80 %. Pri ponavljajoči se dnevni uporabi v trajanju 7 dni se izločanje želodčne kisline zavre za približno 90 %. Ustrezno učinkuje tudi na bazalno izločanje želodčne kisline. Enkratni 30-miligramski peroralni odmerek zmanjša bazalno izločanje za približno 70 %, tako da je že s prvim odmerkom pri bolnikih vidna ublažitev simptomov. Po osmih dneh ponavljajoče se uporabe je zmanjšanje približno 85-odstotno. Hitro lajšanje simptomov dosežemo z odmerkom ene kapsule (30 mg) na dan, večina bolnikov z razjedo dvanajstnika okreva v 2 tednih, bolniki z razjedo želodca in refluksnim ezofagitisom pa v 4 tednih. Lansoprazol zmanjša kislost v želodcu in tako ustvari okolje, v katerem so lahko ustrezni antibiotiki učinkoviti proti *H. pylori*.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

### 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Lansoprazol je racemat dveh aktivnih enantiomer, ki se v kislem okolju parietalnih celic biološko transformirata v aktivno obliko. Želodčna kislina hitro inaktivira lansoprazol, zato se ga, da bi dosegli sistemsko absorpcijo, uporablja peroralno v obliki (oblikah) z gastrorezistentno oblogo.

#### Absorpcija in porazdelitev

Biološka uporabnost enkratnega odmerka lansoprazola je velika (80–90 %). Najvišje koncentracije v plazmi so dosežene po 1,5 do 2 urah. Vnos hrane upočasni absorpcijo lansoprazola in zmanjša biološko uporabnost za približno 50 %. Vezava na beljakovine v plazmi je 97-odstotna.

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Študije so pokazale, da je vrednost AUC pri uporabi zrnca iz odprtih kapsul enaka kot pri neodprtih kapsulah, če so zrnca suspendirana v majhni količini pomarančnega, jabolčnega ali paradižnikovega soka, zmešanega z žlico jabolčnega ali hruškovega pireja, ali če so posute na žlico jogurta, pudinga ali skute. Enako vrednost AUC so pokazali tudi pri uporabi zrnca, suspendiranih v jabolčnem soku, danem po nazogastrični cevki.

#### Biotransformacija in izločanje

Lansoprazol se večinoma presnavlja v jetrih, presnovki pa se izločajo skozi ledvice in žolčnik. Presnovo lansoprazola katalizira predvsem encim CYP2C19. K presnovi prispeva tudi encim CYP3A4. Razpolovni čas izločanja iz plazme po enkratnih ali večkratnih odmerkih je pri zdravih prostovoljcih od ure do dveh ur. Po večkratnih odmerkih pri zdravih prostovoljcih ni dokazov o kopičenju. V plazmi so odkrili sulfonske, sulfidne in 5-hidroksilne derivate lansoprazola. Ti presnovki zelo malo ali sploh ne zavirajo izločanja.

Študija z lansoprazolom, označenim s  $^{14}\text{C}$ , je pokazala, da se približno ena tretjina uporabljenega označenega lansoprazola izloči z urinom, dve tretjini pa z blatom.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Starostniki

Očistek lansoprazola se pri starostnikih zmanjša, razpolovni čas izločanja pa poveča za približno 50 do 100 %. Največje koncentracije v plazmi pri starostnikih niso bile povečane.

##### Pediatrična populacija

Ocena farmakokinetike pri otrocih, starih od 1 do 17 let, je pri odmerku 15 mg pri otrocih, ki so tehtali manj kot 30 kg, ter odmerku 30 mg pri otrocih, ki so tehtali več kot 30 kg, pokazala podobno izpostavljenost kot pri odraslih. Preiskava pri odmerku 17 mg/m<sup>2</sup> telesne površine ali 1 mg/kg telesne mase je pokazala, da je izpostavljenost otrok, starih od dva ali tri mesece do enega leta, primerljiva z izpostavljenostjo lansoprazolu pri odraslih.

Pri otrocih, mlajših od dva do tri mesece, so pri enkratnih odmerkih 1,0 in 0,5 mg/kg telesne mase opazili večjo izpostavljenost lansoprazolu kot pri odraslih.

##### Okvara jeter

Pri bolnikih z blago jetrno okvaro je izpostavljenost lansoprazolu podvojena, pri bolnikih z zmerno in hudo jetrno okvaro pa še večja.

##### Bolniki s počasno presnovo, ki jo posreduje CYP2C19

CYP2C19 je izpostavljen genetskemu polimorfizmu in 2–6 % populacije, t. i. bolniki s počasno presnovo (PM – Poor Metaboliser) so homozigoti za mutantni alel CYP2C19 in zato nimajo funkcionalnega encima CYP2C19. Pri PM je izpostavljenost lansoprazolu nekajkrat večja kot pri bolnikih z močno presnovo (EM – Extensive Metaboliser).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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. Opazili so tudi intestinalno metaplazijo, hiperplazijo Leydigovih celic in benigne tumorje Leydigovih celic. Po 18 mesecih zdravljenja so opazili retinalno atrofijo. Tega učinka niso opazili pri opicah, psih ali miših.

V študijah karcinogenosti pri miših so se razvili od odmerka odvisna hiperplazija želodčnih celic ECL, tumorji na jetrih in adenom mrežja testisa.

Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

#### Študije na mladih živalih:

Študije na mladih podganah (8-tedenska študija, 6-tedenska toksikokinetična študija s titriranjem odmerka, študija razvojne občutljivosti), ki pokrivajo pediatrično populacijo, mlajšo od 12 let, so pokazale povečano pojavnost zadebelitve srčne zaklopke. Po 4-tedenskem obdobju okrevanja brez zdravila je ta pojav izginil ali se zmanjšal. Podgane, mlajše od 21 dni (ekvivalentna starost pri ljudeh je približno 2 leti), so bile bolj nagnjene k pojavu zadebelitve srčne zaklopke. Varnostna meja pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh je v razponu od 3- do 6-kratne izpostavljenosti v študijah na mladih živalih na podlagi AUC pri odmerku brez opaženega učinka (NOEL) (8-tedenska študija, 6-tedenska toksikokinetična študija s titriranjem odmerka) ali pri najnižjem odmerku z opaženim učinkom (LOEL) (študija razvojne občutljivosti).

Pomen teh ugotovitev za pediatrične bolnike, mlajše od 12 let, ni znan.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Jedro kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza, koruzni škrob)  
hidroksipropilceluloza (E463)  
težki magnezijev subkarbonat  
saharoza  
koruzni škrob  
natrijev lavrilsulfat  
hipromeloza (E464)  
30 % disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kisline in etilakrilata  
smukec (E553b)  
makrogol 6000  
titanov dioksid (E171)

#### Ovojnica trdih kapsul po 15 mg:

titanov dioksid (E171)  
rdeči železov oksid (E172)  
želatina (E441)

#### Ovojnica trdih kapsul po 30 mg:

titanov dioksid (E171)  
želatina (E441)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

#### Lanzul 15 mg trde gastrorezistentne kapsule:

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 28 kapsul (4 pretisni omoti po 7 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 kapsul (3 pretisni omoti po 10 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 56 kapsul (8 pretisnih omotov po 7 kapsul), v škatli.

#### Lanzul 30 mg trde gastrorezistentne kapsule:

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 14 kapsul (2 pretisna omota po 7 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 28 kapsul (4 pretisni omoti po 7 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 30 kapsul (3 pretisni omoti po 10 kapsul), v škatli.

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PE/PVDC-folija): 56 kapsul (8 pretisnih omotov po 7 kapsul), v škatli.

### 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/00875/001-007

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 9. 1995

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 11. 2011

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

19. 2. 2024