

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Lanzul S 15 mg želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna kapsula sadrži 15 mg lanzoprazola.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

- saharoza: 74,56 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporne kapsule, tvrde.

Lanzul S kapsule: punjene bijelim do svijetlo smeđim ili blago roza obojenim peletama, tijelo kapsule je bijelo, a kapica crveno-smeđe boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lanzoprazol je indiciran za primjenu u odraslih.

- Liječenje ulkusa dvanaesnika i želuca
- Liječenje refluksnog ezofagitisa
- Profilaksa refluksnog ezofagitisa
- Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), primjenjuje se istodobno s odgovarajućom antibiotskom terapijom za liječenje ulkusa povezanih s *H. pylori*
- Liječenje benignih ulkusa dvanaesnika i želuca povezanih s NSAIL-ima (nesteroidnim protuupalnim lijekovima) u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano NSAIL liječenje
- Profilaksa ulkusa dvanaesnika i želuca povezanih s NSAIL-ima u bolesnika pod rizikom (vidjeti dio 4.2.) kojima je potrebno kontinuirano liječenje
- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)
- Zollinger-Ellisonov sindrom

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje ulkusa dvanaesnika:

Preporučena doza iznosi 30 mg jednom dnevno, tijekom 2 tjedna. U bolesnika koji u tom vremenu nisu u potpunosti izliječeni, lijek se nastavlja u istoj dozi tijekom sljedeća 2 tjedna.

Liječenje ulkusa želuca:

Preporučena doza iznosi 30 mg jednom dnevno, tijekom 4 tjedna. Ulkus obično zacijeli unutar 4 tjedna, međutim u bolesnika koji u tom vremenu nisu u potpunosti izliječeni, lijek se može nastaviti u istoj dozi tijekom sljedeća 4 tjedna.

Refluksni ezofagitis:

Preporučena doza iznosi 30 mg jednom dnevno, tijekom 4 tjedna. U bolesnika koji u tom vremenu nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti u istoj dozi tijekom sljedeća 4 tjedna.

Profilaksa refluksnog ezofagitisa:

15 mg jednom dnevno. Ako je potrebno, doza se može povisiti do 30 mg dnevno.

Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori*:

Prilikom izbora odgovarajuće kombinirane terapije potrebno je voditi računa o službenim lokalnim smjernicama o rezistenciji bakterija, trajanju liječenja (najčešće 7 dana, ponekad i do 14 dana) te o primjerenosti primjeni antibakterijskih lijekova.

Preporučena doza iznosi 30 mg lanzoprazola dva puta dnevno tijekom 7 dana, u kombinaciji s jednim od sljedećeg:

klaritromicin 250–500 mg dva puta dnevno + amoksisilin 1000 mg dva puta dnevno

klaritromicin 250 mg dva puta dnevno + metronidazol 400–500 mg dva puta dnevno

Stope eradikacije *H. pylori* do 90% postižu se kada se klaritromicin i lanzoprazol kombiniraju s amoksisilinom ili metronidazolom.

Šest mjeseci nakon uspješne eradikacijske terapije rizik od reinfekcije je nizak te je stoga vjerojatnost relapsa mala.

Ispitivana je i primjena terapije koja uključuje lanzoprazol 30 mg dva puta dnevno, amoksisilin 1000 mg dva puta dnevno i metronidazol 400–500 mg dva puta dnevno. Kod primjene ove kombinacije opažene su niže stope eradikacije nego kod liječenja koje uključuje klaritromicin. Ona može biti pogodna za bolesnike koji ne mogu uzimati klaritromicin kao dio eradikacijske terapije, kada su stope lokalne rezistencije na metronidazol niske.

Liječenje benignih ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s NSAIL u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano NSAIL liječenje:

30 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna. U bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti tijekom sljedeća 4 tjedna. U bolesnika izloženih riziku ili s ulkusima koje je teško liječiti, najvjerojatnije će biti potrebno duže liječenje i/ili viša doza.

Profilaksa ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s NSAIL u bolesnika izloženih riziku (kao što su dob > 65 ili ulkus želuca ili dvanaesnika u anamnezi) kojima je potrebno dugotrajno NSAIL liječenje:

15 mg jednom dnevno. Ako liječenje nije uspješno, potrebna je primjena doze od 30 mg jednom dnevno.

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest:

Preporučena doza iznosi 15 mg ili 30 mg dnevno. Olakšanje simptoma se brzo postiže. Potrebno je razmotriti individualnu prilagodbu doziranja. Ako olakšanje simptoma ne nastupi unutar 4 tjedna uz dnevnu dozu od 30 mg preporučuju se dodatne pretrage.

Zollinger-Ellisonov sindrom:

Preporučena inicijalna doza iznosi 60 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti koliko god je potrebno. Primjenjivane su dnevne doze do 180 mg. Ako potrebna dnevna doza prelazi 120 mg, treba je dati u dvije podijeljene doze.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s poremećajem funkcije bubrega nije potrebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s umjerenom ili teškom bolešću jetre moraju biti pod redovitim nadzorom te se preporučuje smanjenje dnevne doze za 50% (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Starije osobe:

Zbog sniženog klirensa lanzoprazola u starijih osoba, može biti potrebna prilagodba doze na temelju individualnih potreba. U starijih osoba se dnevna doza od 30 mg ne smije premašiti, osim ako postoje opravdane kliničke indikacije.

Pedijatrijska populacija:

Primjena Lanzula S u djece se ne preporučuje, s obzirom na ograničenost kliničkih podataka (vidjeti također dio 5.2.). Trenutno nije poznato koliko su rezultati ispitivanja na mladuncima životinja relevantni za ljude (vidjeti dio 5.3.). Mora se izbjegavati liječenje djece mlađe od godine dana budući da dostupni podaci nisu ukazali na korisne učinke liječenja gastroezofagealne refluksne bolesti.

Način primjene

Radi postizanja optimalnog učinka, Lanzul S treba uzeti jednom dnevno, ujutro; osim u slučaju primjene za eradikaciju *H. pylori* pri čemu se terapija daje dva puta dnevno, jednom ujutro i jednom uvečer.

Lanzul S se mora uzeti barem 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 5.2.). Kapsule se moraju progutati cijele, uz nešto tekućine.

U bolesnika s poteškoćama pri gutanju, studije i kliničko iskustvo sugeriraju da se kapsule smiju otvoriti, a granule pomiješati s malom količinom vode, soka od jabuke/rajčice ili staviti na manju količinu mekše hrane (npr. jogurt, pire od jabuke) kako bi se olakšalo davanje. Kapsule se također smiju otvoriti, a granule pomiješati sa 40 ml soka od jabuke radi davanja putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2.). Nakon pripreme suspenzije ili mješavine, lijek se mora odmah primijeniti.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Maligni tumor želuca

Kao i kod drugih antiulkusnih terapija, prilikom liječenja ulkusa želuca lanzoprazolom neophodno je isključiti mogućnost malignog tumora želuca, jer lanzoprazol može prikriti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

Inhibitori HIV-proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena lanzoprazola s inhibitorima HIV-proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

Lanzoprazol se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenom i teškom disfunkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Lanzoprazol, kao svi inhibitori protonske pumpe (IPP), može povećati broj bakterija koje su normalno prisutne u probavnom sustavu. To može povećati rizik od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium difficile*.

U bolesnika koji boluju od gastro-duodenalnih ulkusa, kao etiološkog čimbenika je potrebno razmotriti mogućnost infekcije *H. pylori*.

Ako se lansoprazol primjenjuje u kombinaciji s antibioticima za eradikacijsku terapiju *H. pylori*, neophodno je slijediti i sažetke opisa svojstava lijeka tih antibiotika.

Dugotrajno liječenje

Zbog ograničenih podataka o sigurnosti primjene u bolesnika na terapiji održavanja duljoj od jedne godine, neophodno je redovito nadzirati liječenje i pažljivo ocijeniti odnos rizika i koristi u takvih bolesnika.

Poremećaji probavnog sustava

U bolesnika koji su uzimali lansoprazol prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi kolitisa. Zbog toga je u slučaju teškog i/ili perzistentnog proljeva potrebno razmotriti prekid liječenja.

Istodobna primjena s NSAIL-ima

Liječenje u svrhu prevencije peptičkih ulkusa u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL-ima mora biti ograničeno na bolesnike s visokim rizikom (npr. gastrointestinalno krvarenje u anamnezi, perforacija ili ulkus, starija dob, istodobna primjena lijekova koji povećavaju vjerojatnost nuspojava u gornjem dijelu probavnog trakta [npr. kortikosteroidi ili antikoagulansi], prisustvo ozbiljnog komorbiditeta ili dugotrajna primjena maksimalnih preporučenih doza NSAIL-a).

Utjecaj na apsorpciju vitamina B₁₂

Lansoprazol, kao i svi lijekovi koji sprječavaju stvaranje kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) zbog hipo- ili aklorhidrije. To je potrebno uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom razinom vitamina B₁₂ u organizmu ili s čimbenicima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ koji su na dugotrajnoj terapiji ili u kojih se uoče simptomi deficita.

Hipomagnezijemija

Teška hipomagnezijemija prijavljena je rijetko u bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe kao što je lansoprazol tijekom najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tijekom godine dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, spazmi, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija mogu se pojaviti, ali simptomi mogu početi i podmuklo i biti previđeni. Hipomagnezijemija može dovesti do hipokalcijemije i/ili hipokalijemije (vidjeti dio 4.8.). U većine zahvaćenih bolesnika, simptomi hipomagnezijemije (i s hipomagnezijemijom povezana hipokalcijemija i/ili hipokalijemija) su se smanjili nakon nadoknade magnezija i prekidom uzimanja inhibitora protonske pumpe.

Za bolesnike u kojih se očekuje da će biti na dugotrajnijoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili koji istodobno uzimaju digoksin ili druge lijekove koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), liječnici moraju razmotriti praćenje razine magnezija prije početka liječenja s inhibitorom protonske pumpe i periodički tijekom liječenja.

Prijelomi kostiju

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, ručnog zgloba ili kralježnice, ponajprije u starijih osoba ili u prisutnosti drugih poznatih čimbenika rizika. Opservacijska ispitivanja pokazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od prijeloma za 10 do 40%. Dio ovog postotka može biti uzrokovan drugim čimbenicima rizika. Bolesnici u kojih postoji rizik od pojave osteoporoze moraju primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama i moraju imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

Teške kožne nuspojave (engl. *Severe cutaneous adverse reactions, SCARs*)

Teške kožne nuspojave (SCAR) uključujući Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život ili smrtonosne, zabilježene su s nepoznatom učestalošću kod primjene lansoprazola (vidjeti dio 4.8.). Kod propisivanja lijeka, bolesnike treba savjetovati o znakovima i simptomima teških kožnih reakcija te ih pažljivo nadzirati. Ako se pojave znakovi i simptomi koji upućuju na teške kožne reakcije, liječenje lansoprazolom treba odmah prekinuti te razmotriti druge terapijske mogućnosti.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncu izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lansoprazolom. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Lanzolom S potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Oštećenje funkcije bubrega

Akutni tubulointersticijski nefritis (TIN) uočen je u bolesnika koji uzimaju lansoprazol i može se pojaviti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja lansoprazolom (vidjeti dio 4.8.). Akutni tubulointersticijski nefritis može progredirati u zatajenje bubrega.

U slučaju sumnje na TIN potrebno je prekinuti primjenu lansoprazola i žurno započeti odgovarajuće liječenje.

Saharoza

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza – izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci lansoprazola na druge lijekove

Lijekovi s apsorpcijom ovisnom o pH

Lansoprazol može ometati apsorpciju drugih lijekova kod kojih je želučani pH ključan za bioraspoloživost.

Inhibitori HIV-proteaze

Ne preporučuje se istodobna primjena lansoprazola s inhibitorima HIV-proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom intragastričnom pH, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4.).

Ketokonazol i itrakonazol

Apsorpcija ketokonazola i itrakonazola iz gastrointestinalnog trakta je pojačana u prisutnosti želučane kiseline. Primjena lansoprazola može rezultirati subterapijskim koncentracijama ketokonazola i itrakonazola te stoga takvu kombinaciju treba izbjegavati.

Digoksin

Istodobna primjena lansoprazola i digoksina može dovesti do povišenja razine digoksina u plazmi. Zbog toga je neophodno nadzirati razine digoksina u plazmi i po potrebi prilagoditi dozu digoksina na početku i na kraju liječenja lansoprazolom.

Metotreksat

Istodobna primjena s visokim dozama metotreksata može povećati i produžiti serumske razine metotreksata i/ili njegovog metabolita, što može dovesti do toksičnosti metotreksata. Dakle, u slučajevima gdje se koriste visoke doze metotreksata, treba uzeti u obzir privremenu obustavu

primjene lanzoprazola.

Varfarin

Istodobna primjena lanzoprazola od 60 mg i varfarina nije utjecala na farmakokinetiku varfarina ili na INR. Međutim, bilo je izvješća o povećanom INR i protrombinskom vremenu u bolesnika koji su istodobno primali IPP i varfarin. Povećanje INR i protrombinskog vremena može dovesti do abnormalnog krvarenja, pa čak i smrti. U bolesnika koji su istodobno liječeni lanzoprazolom i varfarinom treba pratiti INR i protrombinsko vrijeme, osobito na početku ili završetku istodobnog liječenja.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima P450

Lanzoprazol može povisiti koncentracije lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Savjetuje se oprez prilikom kombiniranja lanzoprazola s lijekovima koji se metaboliziraju preko tog enzima i koji imaju usku terapijsku širinu.

Teofilin

Lanzoprazol snižava koncentraciju teofilina u plazmi što može smanjiti očekivani klinički učinak pri određenoj dozi. Savjetuje se oprez i nadzor bolesnika prilikom kombiniranja ta dva lijeka.

Takrolimus

Istodobna primjena lanzoprazola povećava koncentracije takrolimusa u plazmi (supstrat CYP3A i P-glikoproteina). Izloženost lanzoprazolu je povećala srednju izloženost takrolimusu do 81%. Savjetuje se praćenje koncentracija takrolimusa u plazmi na početku i na kraju istodobnog liječenja lanzoprazolom.

Lijekovi koji se prenose P-glikoproteinom

Uočeno je da lanzoprazol inhibira transportni protein, P-glikoprotein (P-gp), *in vitro*. Klinički značaj ove pojave nije poznat.

Učinci drugih lijekova na lanzoprazol

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19

Fluvoksamin

Prilikom kombiniranja lanzoprazola s CYP2C19 inhibitorom fluvoksaminom, potrebno je razmotriti smanjenje doze. Ispitivanja su pokazala da koncentracije lanzoprazola u plazmi rastu do 4 puta.

Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i CYP3A4

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4 kao što su rifampicin te gospina trava (*Hypericum perforatum*) mogu značajno sniziti koncentracije lanzoprazola u plazmi.

Ostali lijekovi

Sukralfat/antacidi

Sukralfat/antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost lanzoprazola. Zbog toga se lanzoprazol mora uzeti barem 1 sat nakon uzimanja tih lijekova.

Klinički značajne interakcije lanzoprazola s nesteroidnim protuupalnim lijekovima nisu utvrđene, iako službena ispitivanja interakcija nisu provedena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Klinički podaci o izloženosti lanzoprazolu u trudnoći su ograničeni. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj.

Iz predostrožnosti, primjena lanzoprazola tijekom trudnoće se ne preporučuje.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lanzoprazol u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama su pokazala izlučivanje lanzoprazola u mlijeku.

Odluka o nastavku/prekidu dojenja ili o nastavku/prekidu liječenja lanzoprazolom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete kao i korist terapije lanzoprazolom za ženu.

Plodnost

Nisu dostupni podaci o učincima lanzoprazola na plodnost u ljudi. Lanzoprazol nije utjecao na plodnost mušjaka i ženki štakora.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Mogu se pojaviti nuspojave na lijek kao što su omaglica, vrtoglavica, poremećaji vida i somnolencija (vidjeti dio 4.8.). Pod tim okolnostima sposobnost reagiranja može biti smanjena.

4.8. Nuspojave

Tablični popis nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je kao: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka). Za sve nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet nije moguće odrediti učestalost nuspojava i stoga se one navode s učestalosti „nepoznato“.

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav					
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija*, eozinofilija, leukopenija*	anemija	agranulocitoza*, pancitopenija*	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok*	
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiponatrijemija*, hipomagnezija*, hipokalcijemija*† i hipokalijemija*†
Psihijatrijski poremećaji		depresija	nesanica, halucinacije, smetenost		vidne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		nemir, vrtoglavica, parestezija, somnolencija, tremor		
Poremećaji oka			poremećaji vida		

Učestalost Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, bol u želucu, konstipacija, povraćanje, flatulencija, suha usta ili grlo, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni)		glositis, kandidijaza jednaka, pankreatitis, poremećaji okusa	kolitis*, stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči	porast razina jetrenih enzima		hepatitis, žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, svrbež, osip		petehije, purpura, ispadanje kose, eritema multiforme, fotosenzitivnost	Stevens-Johnsonov sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*	subakutni kožni lupus eritematodes* (vidjeti dio 4.4.), reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija, mialgija, prijelom kuka, ručnog zgloba ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			tubulointeristijski nefritis (s mogućnošću progresije u zatajenje bubrega)		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	edem	vrućica, hiperhidroza, angioedem, anoreksija, impotencija		
Pretrage				porast razina	

Učestalost	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Organski sustav				kolesterola i triglicerida, hiponatrijemija	

* nuspojave koje su primijećene nakon odobrenja dekslanzoprazola (budući da su ove reakcije dobrovoljno prijavljene iz populacije nejasne veličine, učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

† hipokalcijemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane s pojavom hipomagnezijemije (vidjeti dio 4.4.)

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Učinci predoziranja lanzoprazolom u ljudi nisu poznati (premda je akutna toksičnost vjerojatno niska), stoga se upute za liječenje ne mogu dati. Međutim, u ispitivanjima su dane dnevne doze do 180 mg lanzoprazola oralno i do 90 mg lanzoprazola intravenski bez značajnijih štetnih događaja.

Vidjeti dio 4.8. radi mogućih simptoma predoziranja lanzoprazolom.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnika se mora nadzirati. Lanzoprazol se znatnije ne eliminira hemodijalizom. Ako je neophodno, preporučuje se pražnjenje želuca, primjena medicinskog ugljena i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za poremećaje kiselosti, inhibitori protonske pumpe; ATK oznaka: A02BC03

Mehanizam djelovanja

Lanzoprazol je inhibitor želučane protonske pumpe. Inhibira završni stadij stvaranja želučane kiseline kočenjem rada H⁺/K⁺ ATP-aze parijetalnih stanica želuca. Inhibicija je reverzibilna i ovisna o dozi, a učinak se odnosi kako na bazalnu, tako i na stimuliranu sekreciju želučane kiseline. Lanzoprazol se koncentrira u parijetalnim stanicama i postaje aktivan u njihovom kiselom okruženju, uslijed čega reagira sa sulfhidrilnom grupom H⁺/K⁺ATP-aze uzrokujući inhibiciju djelovanja enzima.

Učinak na sekreciju želučane kiseline

Lanzoprazol je specifičan inhibitor protonske pumpe parijetalne stanice. Pojedinačna oralna doza lanzoprazola inhibira pentagastrinom stimuliranu sekreciju želučane kiseline za približno 80%. Nakon ponavljane dnevne primjene tijekom sedam dana postiže se približno 90%-tna inhibicija sekrecije želučane kiseline. Lanzoprazol ima odgovarajući učinak na bazalnu sekreciju želučane kiseline. Pojedinačna oralna doza od 30 mg smanjuje bazalnu sekreciju za približno 70%, a bolesnikovim simptomima se shodno tome olakšavaju počevši već od prve doze. Nakon osam dana ponavljane primjene, smanjenje iznosi oko 85%. Brzo olakšanje simptoma postiže se jednom kapsulom (30 mg) dnevno, a većina se bolesnika s ulkusom dvanaesnika oporavi unutar 2 tjedna, a bolesnici s ulkusom želuca i refluksnim ezofagitisom unutar 4 tjedna. Smanjenjem želučane kiselosti, lanzoprazol stvara okoliš u kojem odgovarajući antibiotici mogu biti učinkoviti protiv *H. pylori*.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na

smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiseline. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Lanzoprazol je racemat dva djelatna enantiomera koji se biotransformiraju u aktivni oblik u kiseloj sredini parijetalnih stanica. Budući da se lanzoprazol brzo inaktivira želučanom kiselinom, primjenjuje se peroralno u enteričnom obloženom obliku za sustavnu apsorpciju.

Apsorpcija i distribucija

Lanzoprazol pokazuje visoku (80-90%) bioraspoloživost u pojedinačnoj dozi. Vršne razine u plazmi nastupaju unutar 1,5 do 2,0 sata. Uzimanje hrane smanjuje brzinu apsorpcije lanzoprazola i reducira bioraspoloživost za oko 50%. Vezanje na bjelancevine plazme iznosi 97%.

Studije su pokazale da granule iz otvorenih kapsula daju ekvivalentnu AUC kao intaktna kapsula, ako se granule suspendiraju u maloj količini soka od naranče, jabuke ili rajčice, pomiješaju sa žlicom pirea od jabuke ili kruške ili pospu na žlicu jogurta, pudinga ili svježeg sira. Ekvivalentne AUC su također prikazane za granule suspendirane u soku od jabuke i primijenjene putem nazogastrične sonde.

Biotransformacija i eliminacija

Lanzoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri, a metaboliti se izlučuju i putem bubrega i putem žuči. Metabolizam lanzoprazola je uglavnom kataliziran enzimom CYP2C19.

Enzim CYP3A4 također doprinosi metabolizmu. Poluvrijeme eliminacije iz plazme kreće se u rasponu od 1 do 2 sata nakon pojedinačne ili višestruke doze u zdravih ispitanika. Nema dokaza za akumulaciju nakon višestrukih doza u zdravih ispitanika. U plazmi su identificirani sulfoni, sulfidi i 5-hidroksil derivati lanzoprazola. Ovi metaboliti imaju vrlo malo ili nikakvo antisekretorno djelovanje.

Studija s lanzoprazolom označenim pomoću ^{14}C je pokazala da se približno jedna trećina primijenjene radijacije izlučuje urinom, dok su dvije trećine otkrivene u fecesu.

Posebne populacije

Starije osobe

Klirens lanzoprazola je smanjen u starijih osoba, s poluvremenom eliminacije povećanim približno 50% do 100%. Vršne razine u plazmi u starijih osoba nisu povećane.

Pedijatrijska populacija

Evaluacija farmakokinetike u djece u dobi 1–17 godina pokazala je sličnu izloženost u usporedbi s odraslima, pri dozama od 15 mg za djecu do 30 kg težine i 30 mg za djecu preko te težine. Ispitivanje doze od 17 mg/m² tjelesne površine ili 1 mg/kg tjelesne težine je također rezultiralo usporedivom izloženošću lanzoprazolu u djece u dobi 2–3 mjeseca do jedne godine u usporedbi s odraslima.

Veća izloženost lanzoprazolu u usporedbi s odraslim osobama primijećena je u djece mlađe od 2 do 3 mjeseca pri dozama od 1,0 mg/kg i 0,5 mg/kg tjelesne težine primijenjenima u pojedinačnoj dozi.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost lanzoprazolu je udvostručena u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre, a izrazito povišena u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

CYP2C19 slabi metabolizatori

CYP2C19 je podložan genetskom polimorfizmu u 2–6% populacije, nazvane slabi metabolizatori (engl. *poor metabolisers*, PM), su homozigoti za mutirani CYP2C19 alel te im zbog toga nedostaje funkcionalni CYP2C19 enzim. Izloženost lanzoprazolu je nekoliko puta veća u PM-ova nego u

ekstenzivnih metabolizatora (EM).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti i reproduktivne toksičnosti.

U dvije studije karcinogenosti u štakora lanzoprazol je doveo do hiperplazije želučanih ECL stanica ovisne o dozi i karcinoida ECL stanica povezanih s hipergastrinemijom zbog inhibicije sekrecije kiseline. Također je opažena intestinalna metaplazija, kao i hiperplazija Leydigovih stanica i benigni tumori Leydigovih stanica. Nakon 18 mjeseci liječenja opažena je retinalna atrofija. To nije uočeno u majmuna, pasa ili miševa.

U studijama kancerogenosti u miševa razvila se hiperplazija želučanih ECL stanica ovisna o dozi, kao i tumori jetre i adenom rete testisa.

Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

Ispitivanja u juvenilnih životinja

Ispitivanja na juvenilnim štakorima (8-tjedno ispitivanje, 6-tjedno ispitivanje titracije toksikokinetičke doze, ispitivanje razvojne osjetljivosti) koja su obuhvatila pedijatrijsku populaciju mlađu od 12 godina pokazala su povećanu učestalost zadebljanja srčanih zalistaka. Nalazi su se preokrenuli ili su imali trend prema reverzibilnosti nakon 4-tjednog razdoblja oporavka bez lijekova. Juvenilni štakori mlađi od postnatalnog 21. dana (dob je ekvivalentna otprilike 2 godine u ljudi) bili su osjetljiviji na razvoj zadebljanja srčanih zalistaka. Sigurnosna granica očekivane izloženosti u ljudi je u rasponu od 3-struke do 6-struke izloženosti u ispitivanjima na mladuncima na temelju AUC-a na razini bez uočenog učinka (NOEL) (8-tjedno ispitivanje, 6-tjedno toksikokinetičko ispitivanje titracije) ili razina najnižeg uočenog učinka (LOEL) (studija razvojne osjetljivosti).

Relevantnost ovih nalaza za pedijatrijske bolesnike mlađe od 12 godina nije poznata.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra kapsule:

šećerne kuglice
hidroksipropilceluloza
magnezijev subkarbonat, teški
saharoza
kukuruzni škrob
natrijev laurilsulfat
hipromeloza
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina
talk
makrogol 6000
titanijev dioksid (E171)

Ovojnica kapsule:

titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
želatina

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 28 ili 56 želučanootpornih kapsula, u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-465550599

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11.10.2002.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. lipnja 2024.