

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lanzul S, 15 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 15 mg lanzoprazolu (*Lansoprazolum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 74,56 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka

Kapsułki wypełnione są białymi do jasnobrązowych lub lekko różowych peletkami; wieczko kapsułki jest czerwono-brązowe, denko kapsułki jest białe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lanzoprazol jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów.

- Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy i żołądka potwierdzonej za pomocą endoskopii lub badania radiologicznego.
- Leczenie refluksowego zapalenia przełyku.
- Zapobieganie refluksowemu zapaleniu przełyku.
- Eradykacja *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) - w połączeniu z odpowiednią terapią antybiotykową w leczeniu choroby wrzodowej wywołanej zakażeniem *H. pylori*.
- Leczenie łagodnych owrzodzeń żołądka i dwunastnicy towarzyszących leczeniu niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) u pacjentów wymagających stałego leczenia NLPZ.
- Profilaktyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy towarzyszących leczeniu NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.2), wymagających stałego leczenia.
- Objawowa choroba refluksowa przełyku.
- Zespół Zollingera i Ellisona.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy

Zalecane dawkowanie: 30 mg raz na dobę przez 2 tygodnie. U pacjentów, u których w tym okresie nie uzyskano wyleczenia, należy kontynuować kurację tą samą dawką przez kolejne 2 tygodnie.

Leczenie choroby wrzodowej żołądka

Zalecane dawkowanie: 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. Owrzodzenia zwykle goją się w ciągu 4 tygodni, jednak u pacjentów, u których w tym okresie nie uzyskano wyleczenia, można kontynuować

kurację tą samą dawką przez kolejne 4 tygodnie.

Refluksowe zapalenie przełyku

Zalecane dawkowanie: 30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których w tym okresie nie uzyskano wyleczenia, można kontynuować kurację tą samą dawką przez kolejne 4 tygodnie.

Zapobieganie refluksowemu zapaleniu przełyku

15 mg raz na dobę. W razie konieczności dawkę można zwiększyć do 30 mg na dobę.

Eradykacja *Helicobacter pylori*

Dobierając leczenie skojarzone, należy uwzględnić obowiązujące oficjalne zalecenia dotyczące oporności bakterii, długości okresu leczenia (najczęściej terapię kontynuuje się przez 7 dni, jednak niekiedy wskazane jest jej wydłużenie do 14 dni) oraz odpowiedniej dawki leków przeciwbakteryjnych.

Zalecane dawkowanie: 30 mg lanzoprazolu dwa razy na dobę przez 7 dni w połączeniu z jednym z następujących schematów:

klarytromycyna 250-500 mg dwa razy na dobę + amoksycylina 1 g dwa razy na dobę, klarytromycyna 250 mg dwa razy na dobę + metronidazol 400-500 mg dwa razy na dobę.

Odsetek eradykacji *H. pylori* po kuracji klarytromycyną w skojarzeniu z lanzoprazolem i amoksycyliną lub metronidazolem wynosi do 90%.

Po upływie sześciu miesięcy od zakończenia skutecznej eradykacji ryzyko reinfekcji jest niewielkie, a zatem prawdopodobieństwo nawrotu jest również małe.

Oceniano także stosowanie następującego schematu leczenia: lanzoprazol 30 mg dwa razy na dobę, amoksycylina 1 g dwa razy na dobę oraz metronidazol 400-500 mg dwa razy na dobę. Uzyskano mniejsze odsetkowe wskaźniki eradykacji w porównaniu ze schematami zawierającymi klarytromycynę. Ten schemat leczenia może być użyteczny w razie przeciwwskazań do eradykacji przy użyciu klarytromycyny w populacjach o niewielkiej oporności na metronidazol.

Leczenie łagodnych owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów wymagających stałego leczenia NLPZ

30 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których w tym okresie nie uzyskano całkowitego wyleczenia, kurację można kontynuować przez kolejne 4 tygodnie. U pacjentów, u których występują trudne do wyleczenia owrzodzenia lub ryzyko takich owrzodzeń, leczenie należy prawdopodobnie kontynuować przez dłuższy okres i (lub) większymi dawkami.

Profilaktyka owrzodzeń żołądka i dwunastnicy towarzyszących leczeniu NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka (np. wiek >65 lat lub choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy w wywiadzie), wymagających stałego leczenia NLPZ

15 mg raz na dobę. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, należy stosować dawkę 30 mg raz na dobę.

Objawowa choroba refluksowa przełyku

Zalecane dawkowanie: 15 mg lub 30 mg na dobę. Szybko uzyskuje się złagodzenie objawów. Należy rozważyć indywidualny dobór dawkowania. Jeżeli nie uzyskano złagodzenia objawów po czterech tygodniach leczenia dawką 30 mg raz na dobę, zaleca się przeprowadzenie dodatkowych badań diagnostycznych.

Zespół Zollingera i Ellisona

Zalecane początkowe dawkowanie: 60 mg raz na dobę. Dawkowanie należy dobierać indywidualnie, a leczenie kontynuować tak długo, jak to jest konieczne. Stosowano dawki do 180 mg na dobę. Jeżeli wymagana dawka dobową jest większa niż 120 mg, należy ją podawać w dwóch dawkach podzielonych.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

W grupie pacjentów z umiarkowaną lub ciężką chorobą wątroby zaleca się regularne kontrole oraz zmniejszenie dawki dobowej o 50% (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku dochodzi do zmniejszenia klirensu lanzoprazolu, w tej grupie wiekowej konieczny może być indywidualny dobór dawkowania. O ile nie istnieją istotne wskazania kliniczne, w leczeniu osób w podeszłym wieku nie należy stosować dawki większej niż 30 mg na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania lanzoprazolu u dzieci, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność stosowania leku nie zostały potwierdzone w tej grupie wiekowej a badania na młodych zwierzętach przyniosły wyniki o nieznanym obecnie znaczeniu dla ludzi (patrz punkt 5.3). Należy unikać podawania lanzoprazolu małym dzieciom w wieku poniżej 1 roku, ponieważ dostępne dane nie wykazują korzyści z leczenia choroby refluksowej przełyku.

Sposób podawania

Aby uzyskać optymalne działanie, Lanzul S należy przyjmować raz na dobę, rano. Nie dotyczy to eradykacji *H. pylori*, podczas której stosuje się dawkowanie dwa razy na dobę, rano i wieczorem. Lanzul S należy przyjmować co najmniej 30 minut przed posiłkiem (patrz punkt 5.2). Kapsułki należy połykać w całości, popijając płynem.

Pacjenci mający trudności z przełykaniem: badania i doświadczenie kliniczne wskazują, że w celu ułatwienia podawania, kapsułkę można otworzyć, a peletki wymieszać z niewielką ilością wody, soku jabłkowego lub pomidorowego, lub też niewielką ilość miękkiego jedzenia posypać peletkami (np. jogurt, mus jabłkowy). Kapsułki można również otworzyć i zmieszać peletki z 40 ml soku jabłkowego oraz podać przez sondę do żołądka (patrz punkt 5.2). Tak przygotowaną zawiesinę lub mieszaninę należy podać natychmiast po przygotowaniu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nowotwór złośliwy żołądka

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwwrzodowych, przed przystąpieniem do leczenia choroby wrzodowej żołądka lanzoprazolem należy wykluczyć złośliwy nowotwór żołądka, ponieważ lanzoprazol może maskować objawy i opóźnić rozpoznanie.

Inhibitory proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania lanzoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, takimi jak atazanawir i nelfinawir, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego, z powodu znaczącego zmniejszenia ich dostępności biologicznej (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wchłanianie witaminy B₁₂

Lanzoprazol, tak jak i wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy). Jest to spowodowane hipochlorhydrią (niedoborem kwasu solnego w soku żołądkowym) lub achlorhydrią (bezkwaśnością soku żołądkowego). Należy to uwzględnić w trakcie długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi

oraz obciążonych czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂ lub jeśli wystąpią objawy kliniczne.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPIs), jak lanzoprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, rzadko odnotowywano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. Hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii i (lub) hipokaliemii (patrz punkt 4.8). U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia (i hipomagnezemia związana z hipokalcemią i (lub) hipokaliemią) zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

Zaburzenia czynności wątroby

Należy zachować ostrożność, stosując lanzoprazol u pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zakażenia żołądkowo-jelitowe wywołane bakteriami

Lanzoprazol, podobnie jak wszystkie inhibitory pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPIs), może zwiększać liczbę bakterii żołądkowych normalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie lanzoprazolem może prowadzić do niewielkiego wzrostu ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych, takimi bakteriami jak *Salmonella*, *Campylobacter* i *C. difficile*.

U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka lub dwunastnicy należy rozważyć możliwość zakażenia *H. pylori* jako czynnika przyczynowego choroby.

Podczas eradykacji *H. pylori* lanzoprazolem w połączeniu z terapią antybiotykową należy przestrzegać zaleceń Charakterystyki Produktu Leczniczego dotyczących stosowania odpowiednich antybiotyków.

Leczenie długoterminowe

Z powodu ograniczonej liczby danych dotyczących bezpieczeństwa leczenia podtrzymującego lanzoprazolem dłużej niż 1 rok zaleca się regularną kontrolę z oceną możliwych korzyści i ryzyka dla pacjenta.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych lanzoprazolem bardzo rzadko opisywano przypadki zapalenia okrężnicy. Zatem, w razie wystąpienia ciężkiej i (lub) uporczywej biegunki, należy rozważyć przerwanie leczenia.

Jednoczesne podawanie z lekami z grupy NLPZ

Profilaktyczne leczenie owrzodzeń trawiennych u pacjentów wymagających długotrwałej kuracji NLPZ należy stosować wyłącznie w grupach ryzyka (np. krwawienie z przewodu pokarmowego, perforacja lub owrzodzenie w wywiadzie, zaawansowany wiek, łączne stosowanie leków znanych jako zwiększające ryzyko zdarzeń niepożądanych ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego [np. kortykosteroidy lub leki przeciwzakrzepowe], współwystępowanie ciężkich chorób lub długotrwałe stosowanie NLPZ w największych zalecanych dawkach).

Złamania kości

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy

protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), w tym zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna rozplywną martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane w związku ze stosowaniem lanzoprazolu z nieznaną częstością (patrz punkt 4.8). W momencie przepisywania leku pacjentom należy poinformować ich o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz uważnie obserwować, czy nie występują u nich reakcje skórne. Jeśli pojawią się objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na takie reakcje, należy natychmiast odstawić lanzoprazol i rozważyć alternatywne leczenie.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*, SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Lanzul S. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Lanzul S na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów przyjmujących lanzoprazol obserwowano ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek (TIN, ang. *tubulointerstitial nephritis*), mogące wystąpić w dowolnym momencie leczenia lanzoprazolem (patrz punkt 4.8). Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek może prowadzić do niewydolności nerek.

Jeśli u pacjenta podejrzewa się TIN, należy przerwać stosowanie lanzoprazolu i niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie.

Lanzul S zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Lanzul S zawiera sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie lanzoprazolu na inne produkty lecznicze

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Lanzoprazol może zaburzać wchłanianie leków, których dostępność biologiczna zależy od pH soku żołądkowego.

Inhibitory proteazy HIV

Nie zaleca się jednoczesnego podawania lanzoprazolu z inhibitorami proteazy HIV, takimi jak atazanawir i nelfinawir, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego, z powodu znaczącego zmniejszenia ich dostępności biologicznej (patrz punkt 4.4).

Ketokonazol i itrakonazol

Wchłanianie ketokonazolu i itrakonazolu z przewodu pokarmowego zwiększa się w obecności kwasu solnego. Ponieważ stosowanie lanzoprazolu może prowadzić do zmniejszenia stężeń ketokonazolu i itrakonazolu do wartości mniejszych niż terapeutyczne, dlatego należy unikać skojarzonego stosowania tych leków.

Metotreksat

Jednoczesne stosowanie z metotreksatem podawanym w dużych dawkach może zwiększać jego stężenie w surowicy i wydłużać działanie metotreksatu i (lub) jego metabolitu, co może prowadzić do zatrucia metotreksatem. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu może być konieczne rozważenie okresowego odstawienia lanzoprazolu.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie warfaryny z lanzoprazolem w dawce 60 mg nie wpływało na właściwości farmakokinetyczne warfaryny ani na wartości INR (Międzynarodowy współczynnik znormalizowany). Jednakże zgłaszano przypadki zwiększenia wartości INR i czasu protrombinowego u pacjentów przyjmujących jednocześnie PPIs i warfarynę. Zwiększenie wartości INR i czasu protrombinowego może prowadzić do nieprawidłowego krwawienia, a nawet zgonu. Dlatego też, u pacjentów przyjmujących jednocześnie lanzoprazol i warfarynę może być konieczna kontrola wartości INR i czasu protrombinowego, zwłaszcza na początku i po zakończeniu leczenia skojarzonego.

Digoksyna

Jednoczesne podawanie lanzoprazolu i digoksyny może powodować zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu. Zatem, u pacjentów otrzymujących digoksynę należy monitorować stężenie tego leku w osoczu, a na początku i pod koniec leczenia lanzoprazolem, w razie konieczności, dostosować dawkę.

Produkty lecznicze metabolizowane przez układ cytochromu P-450

Lanzoprazol może powodować zwiększenie osoczowego stężenia leków metabolizowanych przez izoenzym CYP3A4. Należy zachować ostrożność w przypadku łącznego stosowania lanzoprazolu z lekami o wąskim indeksie terapeutycznym metabolizowanymi przez ten układ.

Teofilina

Lanzoprazol może osłabiać oczekiwaną skuteczność kliniczną teofiliny, ponieważ powoduje zmniejszenie jej stężenia w osoczu. Pacjentów przyjmujących jednocześnie lanzoprazol i teofilinę należy uważnie monitorować.

Takrolimus

Jednoczesne stosowanie lanzoprazolu i takrolimusu powoduje wzrost osoczowego stężenia takrolimusu (takrolimus jest substratem izoenzymu CYP3A i glikoproteiny P). Podanie lanzoprazolu zwiększa średnią ogólnoustrojową ekspozycję na takrolimus nawet do 81%. Zaleca się kontrolę stężenia takrolimusu w osoczu na początku lub pod koniec kuracji lanzoprazolem.

Substancje lecznicze transportowane przez glikoproteinę P

W warunkach *in vitro* obserwowano zahamowanie przez lanzoprazol aktywności białka transportowego, glikoproteiny P (P-gp). Nie jest znane znaczenie kliniczne tego odkrycia.

Działanie innych produktów leczniczych na lanzoprazol

Produkty lecznicze hamujące aktywność izoenzymu CYP2C19

Fluwoksamina

Można rozważyć zmniejszenie dawki w przypadku łącznego stosowania lanzoprazolu i fluwoksaminy - inhibitora izoenzymu CYP2C19. Stężenie lanzoprazolu w osoczu wzrasta nawet 4-krotnie.

Produkty lecznicze indukujące aktywność izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4

Substancje indukujące aktywność izoenzymów CYP2C19 i CYP3A4, np. ryfampicyna oraz preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*), mogą znacznie zmniejszać stężenie lanzoprazolu w osoczu.

Inne

Sukralfat/leki zobojętniające kwas solny w żołądku

Sukralfat oraz leki zobojętniające kwas solny w żołądku mogą zmniejszać dostępność biologiczną lanzoprazolu. Dlatego lanzoprazol należy przyjmować po upływie co najmniej 1 godziny po przyjęciu leków z tej grupy.

Wprawdzie nie przeprowadzono formalnych badań interakcji, jednak brak dowodów na istotne klinicznie interakcje lanzoprazolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania lanzoprazolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy.

Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania lanzoprazolu w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lanzoprazol przenika do mleka karmiących matek. W badaniach na zwierzętach wykazano przenikanie lanzoprazolu do mleka.

Podejmując decyzję o kontynuowaniu lub przerwaniu karmienia piersią bądź kontynuowaniu lub przerwaniu leczenia lanzoprazolem, należy rozważyć korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania lanzoprazolu dla matki.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu lanzoprazolu na płodność u ludzi. Badania z zastosowaniem lanzoprazolu na szczurach i samicach szczurów nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Mogą wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zaburzenia równowagi, zaburzenia widzenia i senność (patrz punkt 4.8). W takich warunkach zdolność reagowania może ulec pogorszeniu.

4.8 Działania niepożądane

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana w następujący sposób: często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W przypadku wszystkich działań niepożądanych zgłoszonych na podstawie doświadczeń po wprowadzeniu do obrotu nie jest możliwe zastosowanie jakiegokolwiek częstości występowania działań niepożądanych i dlatego są one wymienione z częstością "nieznana". W ramach każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane są przedstawione według kolejności zmniejszającej się ciężkości.

Częstość	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Nieznana
----------	--------	----------------	--------	---------------	----------

Klasyfikacja układów i narządów					
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Trombocytopenia*, eozynofilia, leukopenia*	Niedokrwistość	Agranulocytoza*, Pancytopenia*	
Zaburzenia układu immunologicznego				Wstrząs anafilaktyczny*	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania					Hiponatremia*, Hipomagnezemia*, Hipokalcemia*† i Hipokaliemia*†
Zaburzenia psychiczne		Depresja	Bezsenność, omamy, splątanie		Omamy wzrokowe
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zawroty głowy		Niepokój, zawroty głowy z zaburzeniami równowagi, parestezje, senność, drżenia mięśniowe		
Zaburzenia oka			Zaburzenia widzenia		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, biegunka, bóle brzucha, zaparcia, wymioty, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, suchość w gardle lub jamie ustnej, polipy dna żołądka (łagodne)		Zapalenie języka, kandydoza przełyku, zapalenie trzustki, zaburzenia smaku	Zapalenie okrężnicy*, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych		Zapalenie wątroby, żółtaczka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka, świąd, osutka		Wybroczyny, plamica, utrata owłosienia, rumień wielopostaciowy, nadwrażliwość na światło	Zespół Stevensa-Johnsona*, toksyczna rozplywna martwica naskórka*	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4) oraz reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi
Zaburzenia mięśniowo-		Bóle stawów, bóle mięśni, złamania kości biodrowej,			

szkieletowe i tkanki łącznej		kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			Cewkowo-śródmiażdżowe zapalenie nerek mogące postępować do niewydolności nerek)		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi			Ginekomastia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Obrzęki	Gorączka, wzmożona potliwość, obrzęk naczynioruchowy, jadłowstręt, impotencja		
Badania diagnostyczne				Zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów, hiponatremia	

* Działania niepożądane, które zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu dekslanzoprazolu (ponieważ działania te są zgłaszane dobrowolnie z populacji o niepewnej wielkości, częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych)

† Hipokalcemia i (lub) hipokaliemia mogą być związane z występowaniem hipomagnezarii (patrz punkt 4.4)

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie są znane objawy przedawkowania lanzoprazolu u ludzi (choć ostra toksyczność leku jest prawdopodobnie niewielka), dlatego też nie sformułowano jednoznacznych zaleceń dotyczących leczenia. W badaniach klinicznych nie obserwowano znaczących objawów niepożądanych po podaniu dobowej dawki do 180 mg lanzoprazolu doustnie oraz do 90 mg lanzoprazolu dożylnie.

W punkcie 4.8 przedstawiono zestawienie możliwych objawów przedawkowania lanzoprazolu.

W razie podejrzenia przedawkowania należy monitorować stan pacjenta. Lanzoprazol nie jest w istotnym stopniu eliminowany podczas hemodializy. W razie konieczności zaleca się płukanie żołądka, podanie węgla aktywowanego i leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC03.

Mechanizm działania

Lanzoprazol jest inhibitorem żołądkowej pompy protonowej. Lanzoprazol hamuje ostatni etap wytwarzania kwasu solnego w żołądku przez inhibicję aktywności ATP-azy H^+/K^+ w komórkach okładzinowych żołądka. Działanie leku jest odwracalne, zależne od dawki i wpływa zarówno na podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Lanzoprazol gromadzi się w komórkach okładzinowych żołądka, a następnie uaktywnia się w kwaśnym środowisku i łączy się z grupą sulfhydrylową ATP-azy H^+/K^+ , co prowadzi do zahamowania aktywności tego enzymu.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

Lanzoprazol jest swoistym inhibitorem pompy protonowej komórek okładzinowych żołądka. Jednorazowa dawka doustna 30 mg lanzoprazolu zmniejsza wydzielanie kwasu solnego po stymulacji pentagastryną o około 80%, a po 7 dniach codziennego stosowania wydzielanie kwasu solnego zmniejsza się o około 90%. Lanzoprazol wywiera podobny wpływ na podstawowe wydzielanie kwasu solnego: po doustnym podaniu pojedynczej dawki 30 mg wydzielanie podstawowe zmniejsza się o około 70%, w wyniku czego dolegliwości ulegają złagodzeniu już po zażyciu pierwszej dawki leku. Po ośmiu dniach stosowania leku wydzielanie kwasu solnego zmniejsza się o około 85%. Dolegliwości ustępują już po krótkim okresie podawania jednej kapsułki (30 mg) raz na dobę. W większości przypadków choroby wrzodowej dwunastnicy wyleczenie następuje w ciągu 2 tygodni, a choroby wrzodowej żołądka lub refluksowego zapalenia przełyku - w ciągu 4 tygodni. Lanzoprazol powoduje zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, w wyniku czego umożliwia skuteczne działanie wybranych antybiotyków przeciwko *H. pylori*.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Lanzoprazol jest mieszaniną racemiczną dwóch aktywnych enancjomerów, które ulegają biotransformacji do postaci aktywnej w kwaśnym środowisku komórek okładzinowych. Ponieważ lanzoprazol jest szybko rozkładany przez kwas solny, stosuje się go doustnie w postaci powlekanych produktów dojelitowych.

Wchłanianie i dystrybucja

Dostępność biologiczna lanzoprazolu po podaniu pojedynczej dawki jest duża (80-90%), a maksymalne stężenie w osoczu występuje w ciągu 1,5-2 godzin. Pokarm spowalnia tempo wchłaniania lanzoprazolu i zmniejsza dostępność biologiczną o ok. 50%. Lanzoprazol w 97% wiąże się z białkami osocza.

Badania wykazały, że wartość AUC peletek po otwarciu kapsułek jest równoważna z AUC kapsułek przyjmowanych w całości, jeżeli peletki przed podaniem są zawieszane w niewielkiej ilości soku pomarańczowego, jabłkowego lub pomidorowego lub są wymieszane z łyżką stołową musu jabłkowego lub brzoskwińskiego, lub posypane na łyżkę stołową jogurtu, puddingu bądź twarożku. Równoważność AUC wykazano również w przypadku peletek zawieszonych w soku jabłkowym w celu podania przez sondę do żołądka.

Metabolizm i eliminacja

Lanzoprazol jest intensywnie metabolizowany w wątrobie, a produkty przemiany są wydalane przez wątrobę i nerki. Lanzoprazol jest metabolizowany głównie przez izoenzym CYP2C19 oraz częściowo przez izoenzym CYP3A4.

U zdrowych osób po podaniu jednej lub wielu dawek okres półtrwania w fazie eliminacji lanzoprazolu z osocza wynosi 1-2 godzin.

Brak dowodów na gromadzenie leku u zdrowych osób, u których stosowano leczenie wielokrotnymi dawkami. W osoczu pacjentów stwierdzono występowanie sulfonu, siarczku oraz pochodnych 5-hydroksylowych lanzoprazolu. Te metabolity wykazują śladowe lub nie wykazują działania przeciwwydzielniczego.

W jednym z badań po podaniu lanzoprazolu znakowanego izotopem ^{14}C wykazano, że około 1/3 podanej radioaktywnej dawki jest wydalana w moczu, a 2/3 - w kale.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku klirens lanzoprazolu ulega zmniejszeniu, okres półtrwania w fazie eliminacji wydłuża się o około 50-100%, natomiast nie zwiększa się maksymalne stężenie w osoczu.

Dzieci i młodzież

W badaniach parametrów farmakokinetycznych dzieciom i młodzieży w wieku 1-17 lat podawano dawki 15 mg (dzieci o masie ciała mniejszej niż 30 kg) i 30 mg (dzieci o masie ciała większej niż 30 kg). Stwierdzono, że wartości ekspozycji ogólnoustrojowej są podobne jak u osób dorosłych. W innym badaniu stwierdzono, że dawki 17 mg/m² powierzchni ciała lub 1 mg/kg mc. powodowały podobną jak u dorosłych ogólnoustrojową ekspozycję na lanzoprazol u dzieci w wieku od 2-3 miesięcy do 1 roku. Z kolei u niemowląt w wieku poniżej 2-3 miesięcy po podaniu pojedynczej dawki 1,0 mg/kg mc. lub 0,5 mg/kg mc. obserwowano ogólnoustrojową ekspozycję większą niż u osób dorosłych.

Zaburzenia czynności wątroby

Ogólnoustrojowa ekspozycja na lanzoprazol wzrasta dwukrotnie u osób z lekkimi zaburzeniami czynności wątroby i znacznie wyraźniej u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością tego narządu.

Osoby słabo metabolizujące za pomocą CYP2C19

Izoenzym CYP2C19 wykazuje polimorfizm genetyczny: część (2-6%) populacji słabo metabolizującej (ang. *poor metabolisers*, PMs) to homozygoty ze zmutowanym allelem CYP2C19, u których występuje niedobór aktywnego enzymu CYP2C19 i, co za tym idzie, wolne tempo metabolizmu. Ogólnoustrojowa ekspozycja na lanzoprazol w tej grupie jest kilkakrotnie większa niż u osób wykazujących intensywny metabolizm (ang. *extensive metabolisers*, EMs).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwóch badaniach działania karcynogennego przeprowadzonych na szczurach otrzymujących lanzoprazol obserwowano zależny od dawki rozrost komórek ECL żołądka i rozwój rakowiaka wywodzącego się z tych komórek na skutek zmniejszenia wydzielania kwasu i hipergastrynemii. Obserwowano również metaplastkę jelitową oraz rozrost komórek Leydiga i łagodne nowotwory Leydiga wywodzące się z tych komórek. Po 18 miesiącach leczenia obserwowano atrofię siatkówki. Tego efektu nie potwierdzono w badaniach prowadzonych na małpach, psach ani myszach.

W badaniach karcynogenności na myszach stwierdzono zależny od dawki rozrost komórek ECL oraz nowotwory wątroby i gruczolaków sieci jądra.

Znaczenie kliniczne wymienionych zjawisk nie jest znane.

Badania na młodych zwierzętach:

Badania na młodych szczurach (8-tygodniowe badanie, 6-tygodniowe badanie toksykokinetyczne z miareczkowaniem dawki, badanie wrażliwości rozwojowej) odpowiadających wiekiem dzieciom w wieku poniżej 12 lat wykazały zwiększoną częstość występowania pogrubienia zastawek serca. Obserwowane działania były odwracalne lub wykazywały tendencję do odwracalności po 4-tygodniowym okresie rekonwalescencji bez stosowania leku. Młode szczury w wieku przed 21. dniem życia (wiek odpowiadający około 2 latom u ludzi) były bardziej podatne na rozwój zgrubień zastawek serca. Margines bezpieczeństwa w stosunku do spodziewanego narażenia u ludzi jest w zakresie od 3- do 6-krotnego narażenia w badaniach na młodych szczurach, w oparciu o AUC na poziomie, przy którym nie obserwuje się działania (ang. no-observed-effect level, NOEL) (badanie 8-tygodniowe, 6-tygodniowe badanie toksykokinetyczne miareczkowania dawki) lub na najmniejszym poziomie obserwowanego działania (ang. lowest observed-effect level, LOEL) (badanie wrażliwości rozwojowej).

Znaczenie tych wyników dla dzieci i młodzieży w wieku poniżej 12 lat nie jest znane.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza, ziarenka
Hydroksypropyloceluloza
Magnezu węglan ciężki
Sacharoza
Skrobia kukurydziana
Sodu laurylosiarczan
Hypromeloza
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Talk
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E 171)

Skład kapsułki żelatynowej:

wieczko:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Woda
Żelatyna

denko:

Tytanu dwutlenek (E 171)
Woda
Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C, chronić przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania: 28 i 56 kapsulek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8698

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.03.2001 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04.04.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO