

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

APRAZOL

30 mg, kapsula, tvrda

lansoprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka APRAZOL 30 mg kapsula, tvrda sadrži 30 mg lansoprazola.

Svaka kapsula sadrži 201,77 mg saharoze.

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, tvrda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Aprazol se primjenjuje kod odraslih.

- liječenje ulkusa duodenuma i želuca;
- liječenje refluksnog ezofagitisa;
- Profilaksa refluksnog ezofagitisa;
- eradikacija bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), u kombinaciji sa odgovarajućim antibiotskim liječenjem za liječenje ulkusa povezanih sa *H. pylori*;
- liječenje benignih ulkusa duodenuma i želuca povezanih sa NSAIL-ovima (nesteroidnim protuupalnim lijekovima) kod bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje sa NSAIL-ovima;
- profilaksa želučanih i duodenalnih ulkusa povezanih sa NSAIL kod pacijenata sa faktorima rizika (vidjeti dio 4.2) kojima je potrebna kontinuirana terapija
- simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest;
- Zollinger-Ellisonov sindrom.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje ulkusa duodenuma

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tokom 2 sedmice. Kod bolesnika koji u tom razdoblju nisu u potpunosti izliječeni, primjena lijeka se nastavlja u istoj dozi tokom sljedeće dvije sedmice.

Liječenje ulkusa želuca

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tokom 4 sedmice. Ulkus obično zacijeli unutar 4 sedmice, međutim kod bolesnika koji u tom vremenskom periodu nisu u potpunosti izliječeni, lijek se može nastaviti primjenjivati u istoj dozi tokom sljedeće 4 sedmice.

Refluksni ezofagitis

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tokom 4 sedmice. Kod bolesnika koji u tom vremenskom periodu nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti u istoj dozi tokom sljedeće 4 sedmice.

Eradikacija *Helicobacter pylori*

Prilikom izbora adekvatne kombinirane terapije potrebno je voditi računa o službenim lokalnim

smjernicama o rezistenciji bakterija, trajanju liječenja (najčešće 7 dana, međutim ponekad do 14 dana), te o primjenoj upotrebi antibakterijskih lijekova.

Preporučena je doza 30 mg dva puta dnevno tokom 7 dana, u kombinaciji sa sljedećim:

- klaritromicin 250-500 mg dva puta dnevno + amoksicilin 1 g dva puta dnevno
- klaritromicin 250 mg dva puta dnevno + metronidazol 400-500 mg dva puta dnevno.

Stopa eradikacije *H. pylori* do 90% postiže se kada se APRAZOL kapsule kombiniraju s klaritromicinom u kombinaciji s amoksicilinom ili metronidazolom.

6 mjeseci nakon uspješne eradikacijske terapije, rizik od reinfekcije je nizak, stoga je i vjerovatnost relapsa mala.

Ispitivana je također i primjena terapije koja uključuje lanzoprazol 30 mg dva puta dnevno, amoksicilin 1 g dva puta dnevno i metronidazol 400-500 mg dva puta dnevno. Primjenom 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 duodenuma povezanih sa upotrebom NSAIL-ova kod bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL-ovima

30 mg jednom dnevno tokom 4 sedmice. Kod bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti tokom sljedeće 4 sedmice. Kod bolesnika izloženih riziku ili sa ulkusima koje je teško liječiti, najvjerovatnije će biti potrebno duže liječenje i/ili viša doza.

Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest

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

Zollinger-Ellisonov sindrom

Preporučena je početna doza 60 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti koliko god je potrebno. Mogu se primijeniti dnevne doze do 180 mg. Ukoliko ukupna dnevna doza prelazi 120 mg, treba je dati u dvije podijeljene doze.

Posebne populacije

Bolesnici sa oštećenjem bubrega

Kod bolesnika s poremećajem funkcije bubrega nema potrebe za prilagodbom doze.

Bolesnici sa oštećenjem jetre

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

Stariji

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

Pedijatrijska populacija

Primjena lanzoprazola kod djece se ne preporučuje, obzirom na ograničenost kliničkih podataka (vidjeti dio 5.2) i ispitivanja na mladim životinjama pokazuju rezultate nepoznate relevantnosti za ljude (vidjeti dio 5.3). Liječenje djece mlađe od 1 godine starosti treba izbjegavati obzirom da dostupni podaci nisu pokazali

benefit u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti.

Način primjene

Radi postizanja optimalnog učinka, APRAZOL kapsule 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. APRAZOL kapsule treba uzeti barem 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 5.2). Kapsule se moraju progutati cijele, uz nešto tekućine. Kapsule se ne smiju lomiti, niti žvakati.

Za pacijente sa poteškoćama sa gutanjem; tudije i klinička praksa preporučuju da kapsule mogu biti otvorene i granule pomiješane sa malom količinom vode, soka od jabuke/paradajza ili usute u malu količinu hrane mekane konzistencije (poput jogurta ili pirea od jabuka) za lakšu primjenu. Kapsule također mogu biti otvorene i granule pomiješane sa 40 ml soka od jabuke za primjenu kroz nazogastričnu tubu (vidjeti dio 5.2). Nakon pripreme suspenzije ili miksture, lijek je potrebno primijeniti odmah.

4.3. Kontraindikacije

Poznata preosjetljivost na lansoprazol ili druge sastojke lijeka, nevedene u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Želučana bolest

Kada postoji sumnja na ulkusnu bolest, nužno je isključiti mogućnost postojanja maligne bolesti s obzirom da liječenje lansoprazolom može olakšati simptome i na taj način odgoditi postavljanje dijagnoze.

Inhibitori HIV proteaze

Ne preporučuje se istovremena primjena lansoprazola sa inhibitorima HIV proteaze, koji mijenjaju pH želuca (npr. atazanavir i nelfinavir) budući da dolazi do znatnog smanjenja bioraspoloživosti tih lijekova (vidjeti dio 4.5)

Hipomagnezijemija

Rijetko je prijavljena ozbiljna hipomagnezijemija kod bolesnika tretiranih inhibitorima protonske pumpe kao što je lansoprazol u periodu od najmanje 3 mjeseca, u većini slučajeva u toku 1 godine. Ozbiljne manifestacije hipomagnezijemije kao što su umor, spazam, delirij, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularna aritmija se mogu pojaviti ali mogu početi podmuklo i biti zanemareni. Kod većine bolesnika simptomi hipomagnezijemije su se smanjili uzimanjem magnezija i prekidom uzimanja IPP-a.

Za bolesnike za koje se očekuje da će duže vrijeme biti liječeni IPP-om ili koji uzimaju IPP sa digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagnezijemiju (npr. diuretici), zdravstveni radnici moraju razmotriti mjerenje razine magnezija prije početka liječenja IPP-om i periodički tokom liječenja.

Uticaj na apsorpciju vitamina B₁₂

Lansoprazol, kao i svi lijekovi koji smanjuju sekrecije želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B₁₂ (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod dugotrajnog liječenja kod pacijenata sa deficijencijom vitamina B₁₂ ili riziko faktorima za smanjenu apsorpciju ovog vitamina, ili u slučaju pojave kliničkih simptoma.

Oštećenje jetre

Lansoprazol se mora koristiti sa oprezom kod bolesnika sa umjerenim do teškim oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Gastrointestinalne infekcije uzrokovane bakterijama

Kao i kod ostalih inhibitora protonske pumpe, smanjena kiselost želuca zbog upotrebe lansoprazola može dovesti do povećanja broja bakterija normalno prisutnih u gastrointestinalnom traktu. Terapija sa lansoprazolom takođe može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija uzrokovanih bakterijama kao što su *Salmonella*, *Campylobacter* i *Clostridium Difficile*.

Kod bolesnika koji boluju od ulkusa nužno je uzeti u obzir i *H. pylori* infekciju kao etiološki faktor. Ukoliko se lansoprazol koristi istodobno sa antibioticima za eradikaciju *H. pylori* infekcije, nužno je slijediti i upute za korištenje antibiotika.

S obzirom da su podaci o sigurnosti dugotrajne primjene ograničeni, kod bolesnika koji Aprazol koriste duže od godinu dana, nužna je redovna procjena koristi i rizika daljnjeg liječenja.

Dugoročna primjena

Zbog ograničenih podataka o sigurnosti za bolesnike na terapiji održavanja koja traje duže od jedne godine, potrebno je redovno analizirati liječenje i procijeniti odnos rizika i koristi kod takvih bolesnika.

Gastrointestinalni poremećaji

Vrlo rijetko, zabilježeni su slučajevi kolitisa uz primjenu lansoprazola. U slučaju ozbiljnog i/ili dugotrajnog proljeva mora se razmisliti o prekidu primjene lansoprazola.

Istovremena primjena sa NSAIL

Kod bolesnika koji dugotrajno uzimaju nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL) prevencija nastanka ulkusne bolesti mora se ograničiti na visokorizične skupine bolesnika (gastrointestinalno krvarenje u prošlosti, perforacija ili ulkus, starija dob, istodobna primjena lijekova koji izazivaju nuspojave gornjeg gastrointestinalnog trakta kao što su kortikosteroidi ili antikoagulansi, ozbiljni faktori komorbiditeta, prolongirana primjena maksimalnih preporučenih doza NSAIL).

Frakture kostiju

Inhibitori protonske pumpe, pogotovo ako se koriste u visokim dozama i tokom dužeg razdoblja (> 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma kuka, ručnog zgloba i kralježnice, uglavnom kod starijih osoba ili u prisutnosti drugih poznatih faktora rizika. Opservacijske studije ukazuju kako inhibitori protonske pumpe mogu povećati rizik od prijeloma za 10 do 40%. Dio ovog procenta može biti uzrokovan drugim faktorima rizika. Bolesnici kod kojih postoji rizik od pojave osteoporoze trebali bi biti zbrinuti u skladu sa važećim kliničkim smjernicama i moraju imati odgovarajući unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kožni lupus ertematosus (SCLE)

Inhibitori protonske pumpe su povezani sa vrlo rijetkim slučajevima SCLE. Ako dođe do oštećenja, posebno u dijelovima kože izloženim suncu i ako je praćeno artralgijom, pacijent mora odmah zatražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik mora razmotriti prekid terapije. SCLE nakon prethodnog liječenja inhibitorom protonske pumpe može povećati rizik za SCLE uz druge inhibitore protonske pumpe.

Renalna insuficijencija

Akutni tubulointersticijalni nefritis je primijećen kod pacijenata koji uzimaju lansoprazol, i može se javiti u bilo kom periodu tokom primjene lansoprazola (vidjeti dio 4.8). Akutni tubulointersticijalni nefritis može napredovati do renalne insuficijencije.

Potrebno je prekinuti primjenu u slučaju sumnje na akutni tubulointersticijalni nefritis, te odmah sprovesti odgovarajući tretman.

Interakcija sa laboratorijskim testovima

Povišena razina hromogranina A (CgA) može ometati ispitivanja neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjegle ove smetnje, liječenje lansoprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina nisu vratile na referentni raspon nakon početnog mjerenja, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Aprazol sadrži saharozu.

Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Efekti lansoprazola na druge lijekove

Lijekovi s pH ovisnom apsorpcijom

Lansoprazol može uticati na apsorpciju lijekova kojima je pH u želucu važan za bioraspoloživost.

Inhibitori HIV proteaze

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

Ketokonazol i itraconazol:

Apsorpcija ketokonazola i itraconazola iz gastrointestinalnog trakta potaknuta je u prisutnosti želučane kiseline. Primjena lansoprazola može dovesti do nižih vrijednosti ketokonazola ili itraconazola od terapijskih, te se navedena kombinacija treba izbjegavati.

Digoksin:

Istovremena primjena lansoprazola i digoksina može dovesti do povišenih koncentracija digoksina. Neophodno je redovno kontrolirati koncentraciju digoksina i po potrebi je prilagođavati, pri uvođenju lansoprazola ili po završetku terapije lansoprazolom.

Metotreksat

Istovremena primjena lansoprazola sa visokim dozama metotreksata može povećati i produžiti vrijednosti metotreksata i/ili njegovih metabolita u serumu; što posljedično dovodi do toksičnosti metotreksata. Usljed toga, potrebno je uzeti u obzir privremeni prekid terapije sa lansoprazolom, u situacijama kada se primjenjuju visoke doze metotreksata.

Varfarin

Simultana primjena 60mg lansoprazola i varfarina ne utiče na farmakokinetiku varfarina, niti na INR vrijednost. Međutim, prijavljene su povećane vrijednosti INR-a i protrombinskog vremena kod pacijenata koji primaju istovremeno inhibitore protonske pumpe i varfarin. Povećanje vrijednosti INR-a i protrombinskog vremena može dovesti do neočekivanog krvarenja, pa čak i smrti. Pacijente koji su na liječenju istovremeno sa lansoprazolom i varfarinom je potrebno pažljivo pratiti na povećanje INR-a i protrombinskog vremena, posebno ukoliko se istovremeni tretman tek inicira ili se sa njim prestaje.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima P450

Lansoprazol može izazvati povećanje plazmatske koncentracije lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Neophodan je oprez ukoliko se lansoprazol primjenjuje istovremeno s lijekovima koji se metaboliziraju preko tog enzima i imaju usku terapijsku širinu.

Teofilin:

Lansoprazol smanjuje koncentraciju teofilina što može dovesti do smanjenja očekivanog kliničkog učinka. Prilikom istovremene primjene lansoprazola i teofilina potrebno je nadzirati bolesnika.

Takrolimus:

Istovremena primjena lansoprazola povećava koncentracije takrolimusa u plazmi (supstrat CYP3A i P-gp). Izloženost lansoprazolu je povećala srednju izloženost takrolimusu do 81%. Savjetuje se nadziranje koncentracija takrolimusa u plazmi na početku i na kraju istovremenog liječenja lansoprazolom.

Lijekovi koji se prenose putem P-glikoproteina

Primijećeno je da lansoprazol inhibira transportni protein, P-glikoprotein (P-gp) u *in vitro* uslovima.

Klinički značaj navedenog još je nepoznat.

Učinci drugih lijekova na lansoprazol

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19

Fluvoksamin:

Ukoliko se lansoprazol primjenjuje istodobno sa fluvoksaminom koji je inhibitor CYP2C19 enzima, potrebno je razmotriti smanjenje doze lansoprazola. Studije su pokazale da koncentracija lansoprazola može biti 4 puta povećana.

Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i CYP3A4

Induktori navedenih enzima poput rifampicina, gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu značajno smanjiti koncentraciju lansoprazola.

Ostali lijekovi

Sukralfat/antacidi:

Istodobna primjena antacida ili sukralfata sa lansoprazolom smanjuje bioraspoloživost lansoprazola. Stoga lansoprazol treba primijeniti najmanje 1 sat nakon antacida.

Klinički značajne interakcije lansoprazola sa nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) nisu zabilježene, iako nisu ni provedena formalna ispitivanja interakcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ne postoje ili postoje ograničeni podaci o primjeni lansoprazola kod trudnica. Studije na životinjama nisu pokazale direktne ili indirektne štetne efekte na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porod ili postnatalni razvoj,

Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati upotrebu lansoprazola tokom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lansoprazol u majčino mlijeko. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje lansoprazola u mlijeko.

Odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lansoprazolom treba donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lansoprazolom za majku.

Plodnost

Ne postoji dovoljno informacija o uticaju lansoprazola na plodnost. U studijama na životinjama (mužjaci i ženke) nije dokazan negativan uticaj lansoprazola na plodnost.

4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Mogu se pojaviti neželjena djelovanja lijeka kao što su omaglica, vrtoglavica, poremećaji vida i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Pri tim okolnostima sposobnost reakcije može biti smanjena.

4.8. Neželjena djelovanja

Učestalost neželjenih djelovanja može se definirati kao: Česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), Manje česta ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), Rijetka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), Vrlo rijetka ($< 1/10000$), Nepoznata (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Učestalost	Česta	Manje česta	Rijetka	Vrlo rijetka	Nepoznata
Klasifikacija organskih sistema					
Poremećaji krvi i limfnog sistema		trombocitopenija*, eozinofilija, leukopenija*	anemija	agranulocitoza*, pancitopenija*	
Poremećaji imunog sistema				Anafilaktički šok*	
Poremećaji metabolizma i prehrane					hiponatrijemija* hipomagnezijemija* hipokalciemija*† hipokalijemija*†
Psihijatrijski poremećaji		depresija	nesanica, halucinacije, konfuzija		vizualne halucinacije
Poremećaji živčanog sistema	glavobolja, omaglica		nemir, vertigo, parestezija, somnolencija, tremor		
Poremećaji oka			poremećaj vida		
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, proljevi, bolovi u trbuhu, konstipacija povraćanje, nadutost, suha usta ili grlo, polipi fundične žlijezde (benigni)		glositis, kandidijaza jednjaka, pankreatitis, poremećaj okusa	kolitis*, stomatitis	
Poremećaji jetre i žuči	Porast enzima jetre		hepatitis, žutica		

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, svrbež, osip		petehije, purpura, gubitak kose, multiformni eritem, fotoosjetljivost	Steven-Johnson sindrom*, toksična epidermalna nekroliza*	subakutni kožni lupus eritematosus* (vidjeti dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		bolovi u zglobovima i mišićima, prijelom kuka, ručnog zgloba ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)			
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			tubulointersticijalni nefritis (sa mogućim razvojem do renalne insuficijencije)		
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	edem	groznica, hiperhidroza, angioedem, anoreksija, impotencija		
Pretrage				hiponatrijemija, povišene vrijednosti holesterola i triglicerida	

*neželjena djelovanja koja su primijećena tokom postmarketinške faze (obzirom da su ove reakcije dobrovoljno prijavljene iz populacije nepoznate veličine, iz raspoloživih podataka nije moguće procijeniti učestalost)

† hipokalcemija i/ili hipokalijemija mogu biti povezane sa razvojem hipognezijemije (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i

adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno djelovanje lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Učinci predoziranja lansoprazolom kod ljudi nisu poznati (iako je akutna toksičnost vjerovatno niska), te se stoga ne mogu dati upute za liječenje. Ipak, u ispitivanjima su davane dnevne doze do 180 mg lansoprazola oralno i do 90 mg lansoprazola intravenski bez značajnijih štetnih događaja.

Vidjeti dio 4.8 za moguće simptome predoziranja lansoprazolom.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnik se mora nadzirati. Lansoprazol se ne eliminira značajno hemodijalizom. Ukoliko je neophodno, preporučuje se pražnjenje želuca, primjena aktivnog uglja i simptomatsko liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lansoprazol spada u skupinu inhibitora protonske pumpe.
ATC šifra A02BC03.

Lansoprazol je inhibitor želučane protonske pumpe. On inhibira završni stadij stvaranja želučane kiseline inhibicijom 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. Lansoprazol 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:

Lansoprazol je specifičan inhibitor protonske pumpe parijetalne stanice. Pojedinačna oralna doza lansoprazola (30 mg) inhibira pentagastrinom stimuliranu sekreciju želučane kiseline za približno 80%. Nakon ponavljane dnevne primjene tokom 7 dana, postiže se približno 90% inhibicija sekrecije želučane kiseline, što ima odgovarajući učinak na bazalnu sekreciju želučane kiseline. Pojedinačna oralna doza od 30 mg smanjuje bazalnu sekreciju za približno 70%, a simptomi kod bolesnika se shodno tome smanjuju počevši već od prve doze. Nakon 8 dana primjene smanjenje iznosi oko 85%. Brzo olakšanje simptoma postiže se jednom kapsulom (30 mg) dnevno, a većina bolesnika sa ulkusom dvanaesnika oporavi se unutar 2 sedmice, bolesnici sa ulkusom želuca i refluksnim ezofagitisom unutar 4 sedmice. Smanjenjem želučane kiselosti, lansoprazol stvara sredinu u kojoj odgovarajući antibiotici mogu biti učinkoviti protiv *H. pylori*.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, povećava se serumski gastrin kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Također, CgA raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povećana razina CgA može ometati ispitivanja neuroendokrinih tumora.

Dostupni objavljeni dokazi sugeriraju da se uzimanje inhibitora protonske pumpe mora prekinuti između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja CgA. Ovo će omogućiti da se razina CgA koja bi mogla biti lažno povišena

nakon PPI tretmana vrati na referentni raspon.

5.2. Farmakokinetičke karakteristike

Lansoprazol je racemat dva aktivna enantiomera koji se biotransformiraju u aktivnu formu u kiselom okruženju parijetalnih stanica. Budući da želučana kiselina brzo inaktivira lansoprazol, primjenjuje se u obliku gastrorezistentnih peleta za sistemsku apsorpciju.

Apsorpcija i distribucija

Lansoprazol pokazuje visoku bioraspoloživost (80 - 90%) nakon samo jedne doze.

Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže za oko 1,5 - 2 sata. Primjena lansoprazola s hranom smanjuje njegovu bioraspoloživost za oko 50 %. Vezivanje lansoprazola za proteine plazme je oko 97%.

Studije su pokazale da granule iz otvorenih kapsula daju ekvivalentnu AUC kao i intaktne kapsule ako se granule suspendiraju u maloj količini soka od naranče, jabuke ili u soku od paradajza u kombinaciji sa kašikom pirea od jabuke ili kruške, ili sa kašikom jogurta, pudinga ili svježeg sira. Ekvivalentna AUC pokazana je i za granule suspendirane u soku od jabuke primijenjenom kroz nazogastričnu sondu.

Metabolizam i eliminacija

Lansoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri, a metaboliti se izlučuju i putem bubrega i putem žuči. Metabolizam lansoprazola je uglavnom kataliziran enzimom CYP2C19. Enzim CYP3A4 također doprinosi metabolizmu. Kod zdravih pojedinaca poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 1-2 sata nakon jednokratnog ili višekratnog doziranja. Nema podataka o akumuliranju nakon višekratnog doziranja kod zdravih pojedinaca. U plazmi su identificirani sulfon, sulfid i 5-hidroksil derivati lansoprazola. Ovi metaboliti imaju malu ili nikakvu antisekretornu aktivnost.

Studija sa lansoprazolom označenim pomoću ¹⁴C pokazala je da se jedna trećina radioaktivno označenog lijeka izlučuje urinom, a dvije trećine su otkrivene u fecesu.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Stariji

Klirens lansoprazola smanjen je kod starijih, sa poluvremenom eliminacije povećanim za 50-100%. Maksimalne koncentracije u plazmi kod starijih nisu povećane.

Pedijatrijska populacija

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

Veća izloženost lansoprazolu u usporedbi s odraslima opažena je kod djece u dobi ispod 2-3 mjeseca pri dozama od 1.0 mg/kg i 0,5 mg/kg tjelesne težine primijenjenim u pojedinačnoj dozi.

Insuficijencija jetre

Izloženost lansoprazolu udvostručena je kod bolesnika sa blagim oštećenjem jetre, a izrazito povišena kod bolesnika sa umjerenim i teškim oštećenjem jetre.

CYP2C19 slabi metabolizatori

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na osnovu provedenih uobičajenih

farmakoloških ispitivanja sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, toksičnosti po reprodukciju ili genotoksičnosti.

U dva ispitivanja karcinogenosti kod štakora, lansoprazol je doveo do hiperplazije želučanih ECL stanica ovisno o dozi i karcinoida ECL stanica ovisno o dozi, 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 kod majmuna, pasa ili miševa.

U ispitivanjima karcinogenosti kod miševa razvila se hiperplazija ECL stanica ovisno o dozi, kao i tumori jetre i adenom testisa.

Kliničko značenje ovih saznanja je nepoznato.

Studije na mladunčadi životinja:

Studije na mladim štakorima (8-sedmično ispitivanje, 6-sedmična studija titracije toksikokinetičke doze, studija osjetljivosti na razvoj) koje bi služile kao referenca za dječiju populaciju mlađu od 12 godina, pokazale su povećanu učestalost zadebljanja srčanih zalistaka. Nalazi su se preokrenuli ili su krenuli prema reverzibilnosti nakon četiri sedmice razdoblja oporavka bez lijekova. Mladi štakori mlađi od postnatalnog 21. dana (dob ekvivalentna otprilike 2 godine kod ljudi) bili su osjetljiviji na razvoj zadebljanja srčanih zalistaka.

Sigurnosna granica očekivane izloženosti kod ljudi kreće se u rasponu od 3 do 6 puta više od izloženosti u studijama za maloljetnike na temelju AUC-a na nivou bez primijećenih učinaka (NOEL) (8-sedmično ispitivanje, 6-sedmična toksikokinetička studija titracije doze) ili nivo najnižeg uočenog efekta (LOEL) (studija osjetljivosti na razvoj).

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

370 mg gastrorezistentnih lansoprazol mikropeleta (ekvivalentno 30mg lansoprazola) je stavljeno u kapsule.

Sastav mikropeleta: natrij lauril sulfat, dinatrij fosfat, hidroksipropilceluloza, kristalna laktoza, metilhidroksipropilceluloza, talk, titanium dioksid, polietilen glikol 6000, polisorbit 80, poliakrilat, koloidni silikon dioksid, saharoza i kukuruzni škrob.

Sastav kapsule: kinolin žuta, indigo karmin, titanium dioksid i goveđi želatin.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok trajanja

2 godine.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na sobnoj temperaturi ispod 30°C u originalnom pakovanju.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja (kontejnera)

14 kapsula, tvrdih je pakovano u bočicu boje čilibara sa bijelim sigurnosnim poklopcem sa HDPE na vanjskoj strani i LDPE na unutarnjoj strani, sa deksikantom, u kartonskoj kutiji, zajedno da uputstvom za upotrebu.

6.6. Uputstvo za korištenje i rukovanje

Nisu poznate informacije o potencijalnim negativnim uticajima proizvoda na okoliš. Potrebno je postupati u skladu sa lokalnim zahtjevima i procedurama prije odlaganja.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA

Administrativno sjedište

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.

Kaptanpasa Mahallesi, Zincirlikuyu Cad. No: 184, 34440 Beyoglu - Istanbul/ Turska

Proizvođač gotovog lijeka

Bilim Ilac Sanayii Ve Ticaret A.S.,

Gebze Organize Sanayi Bolgesi, 1900 sokak, No. 1904, 41480 Gebze-Kocaeli Turska

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet

„TUZLA-FARM“ d.o.o. Tuzla

Rudarska 71, 75000 Tuzla,

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

04-07.3-2-439/22 od 19.07.2023. godine

Datum revizije teksta

19.07.2023. godine