

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Zoton 15 mg compresse orodispersibili

Zoton 30 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di lansoprazolo

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di lansoprazolo

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa di Zoton orodispersibile da 15 mg contiene 15 mg di lattosio e 4,5 mg di aspartame

Ogni compressa di Zoton orodispersibile da 30 mg contiene 30 mg di lattosio e 9,0 mg di aspartame

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Zoton 15 mg: compresse orodispersibili di colore da bianco a bianco-giallastro, circolari piatte con bordo smussato con impresso "15" su un lato. Ogni compressa orodispersibile contiene microgranuli gastroresistenti di colore da arancio a marrone scuro.

Zoton 30 mg: compresse orodispersibili di colore da bianco a bianco-giallastro, circolari piatte con bordo smussato con impresso "30" su un lato. Ogni compressa orodispersibile contiene microgranuli gastroresistenti di colore da arancio a marrone scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ulcera duodenale e gastrica
- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Profilassi dell'esofagite da reflusso
- Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) somministrato in concomitanza con appropriata terapia antibiotica per il trattamento delle ulcere associate a *H. pylori*
- Trattamento delle ulcere gastriche benigne e delle ulcere duodenali associate all'uso di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS) in pazienti che richiedono un trattamento continuo con FANS
- Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS in pazienti a rischio che richiedono una terapia continua (vedere paragrafo 4.2)
- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica
- Sindrome di Zollinger-Ellison

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ulcera duodenale:

La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno per 2 settimane. In pazienti non completamente cicatrizzati entro questo periodo, il trattamento viene continuato alla stessa dose per altre due settimane.

Trattamento dell'ulcera gastrica:

La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. L'ulcera di solito cicatrizza entro quattro settimane, ma in pazienti non completamente cicatrizzati entro questo periodo, il trattamento può essere continuato alla stessa dose per altre 4 settimane.

Esofagite da reflusso:

La dose raccomandata è 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. In pazienti non completamente cicatrizzati entro questo periodo, il trattamento può essere continuato alla stessa dose per altre 4 settimane.

Profilassi dell'esofagite da reflusso:

15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 30 mg al giorno, quando necessario.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*:

Quando si seleziona l'appropriata terapia di combinazione, si devono considerare le linee guida ufficiali locali relative a resistenza batterica, durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e uso appropriato di agenti antibatterici.

La dose raccomandata è 30 mg di Zoton 2 volte al giorno per 7 giorni in combinazione con uno dei seguenti farmaci:

claritromicina 250-500 mg due volte al giorno + amoxicillina 1 g due volte al giorno

claritromicina 250 mg due volte al giorno + metronidazolo 400-500 mg due volte al giorno

Tassi di eradicazione dell'*H. pylori* fino al 90% si ottengono quando la claritromicina è associata a Zoton e amoxicillina o metronidazolo.

Sei mesi dopo il trattamento di successo dell'eradicazione, il rischio di reinfezione è basso e la recidiva è quindi improbabile.

È stato anche esaminato l'uso di una terapia di combinazione che include lansoprazolo 30 mg due volte al giorno, amoxicillina 1 g due volte al giorno e metronidazolo 400-500 mg due volte al giorno. Si sono notati tassi più bassi di eradicazione utilizzando questa combinazione rispetto ai regimi che utilizzano claritromicina. Questa combinazione può essere adatta a coloro che non possono assumere claritromicina come parte della terapia di eradicazione, quando i tassi di resistenza locale al metronidazolo sono bassi.

Trattamento delle ulcere gastriche benigne e delle ulcere duodenali associate all'uso di FANS in pazienti che richiedono un trattamento continuo con FANS:

30 mg una volta al giorno per quattro settimane. In pazienti non completamente cicatrizzati il trattamento può essere continuato per altre quattro settimane. Per pazienti a rischio o con ulcere difficili da cicatrizzare, è probabile sia necessario prolungare il trattamento e/o utilizzare una dose più alta.

Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS (età > 65 o storia di ulcera gastrica o duodenale) che richiedono un trattamento prolungato con FANS:

15 mg una volta al giorno. Se il trattamento non ha successo si deve utilizzare la dose da 30 mg una volta al giorno.

Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica:

La dose raccomandata è 15 mg o 30 mg al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene rapidamente. Si deve considerare l'aggiustamento individuale del dosaggio. Se i sintomi non si risolvono entro 4 settimane con una dose giornaliera di 30 mg, si raccomandano ulteriori esami.

Sindrome di Zollinger-Ellison:

La dose iniziale raccomandata è 60 mg una volta al giorno. La dose deve essere aggiustata individualmente e il trattamento deve essere prolungato per il tempo necessario. Sono state usate dosi giornaliere fino a 180 mg. Se la dose giornaliera richiesta supera 120 mg, questa deve essere somministrata in due dosi frazionate.

Pazienti con compromissione renale:

Non è necessario aggiustare la dose in pazienti con alterata funzione renale.

Pazienti con compromissione epatica:

Si devono monitorare regolarmente i pazienti con malattia epatica moderata o severa nei quali si raccomanda una riduzione del 50% della dose giornaliera (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Anziani:

A causa della clearance ridotta di lansoprazolo negli anziani può essere necessario un aggiustamento della dose sulla base delle esigenze individuali. Non si deve superare una dose giornaliera di 30 mg negli anziani a meno che non ci siano indicazioni cliniche impellenti.

Popolazione pediatrica:

L'uso di Zoton non è raccomandato nei bambini perché i dati clinici sono limitati (vedere paragrafo 5.2) e gli studi condotti su animali giovani hanno mostrato risultati con rilevanza attualmente non nota sull'uomo (vedere paragrafo 5.3). Il trattamento di bambini di età inferiore ad un anno deve essere evitato poiché i dati disponibili non hanno mostrato benefici nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo.

Modo di somministrazione

Per un effetto ottimale, Zoton deve essere assunto una volta al giorno la mattina, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'*H. pylori* per il quale è prevista la somministrazione due volte al giorno, una volta la mattina e una la sera.

Zoton deve essere assunto almeno 30 minuti prima dei pasti (vedere paragrafo 5.2). Zoton ha sapore di fragola e deve essere posto sulla lingua e succhiato lentamente. La compressa si disperde rapidamente in bocca, rilasciando i microgranuli gastroprotetti che sono inghiottiti con la saliva del paziente. In alternativa, la compressa può essere inghiottita intera con un sorso di acqua.

Le compresse orodispersibili possono essere disperse in una piccola quantità di acqua e somministrate attraverso un sondino nasogastrico o una siringa orale.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come con altre terapie anti-ulcera, si deve escludere l'eventualità di tumori gastrici maligni quando si tratta un'ulcera gastrica con lansoprazolo perché lansoprazolo può mascherare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Lansoprazolo, come tutti gli inibitori di pompa protonica (PPI) può aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Questo può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *Salmonella*, *Campylobacter e*, specialmente nei pazienti ospedalizzati, *Clostridium difficile*.

La somministrazione concomitante di lansoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi di HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir e nelfinavir, a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5). Se la somministrazione concomitante di lansoprazolo con gli inibitori della proteasi di HIV è inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico del paziente.

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come lansoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono raramente causare grave ipomagnesiemia.

Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia può portare ad ipocalcemia e/o ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). L'ipomagnesiemia (e ipomagnesiemia associata a ipocalcemia e/o ipokaliemia) nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Zoton deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

Il trattamento giornaliero con qualsiasi medicinale acido-soppressore per un periodo prolungato di tempo (diversi anni) può portare al malassorbimento di cianocobalamina (vitamina B12) causato da ipo o acloridria. La carenza di cianocobalamina deve essere presa in considerazione nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison o con altre condizioni patologiche di ipersecrezione che richiedono un trattamento a lungo termine, nei soggetti con riserve corporee ridotte o con fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12 (come gli anziani) in terapia a lungo termine o in presenza di sintomi clinici rilevanti.

Lansoprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzione epatica moderata e severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Ci si può attendere che la diminuita acidità gastrica dovuta a lansoprazolo possa causare un aumento della quantità gastrica di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con lansoprazolo può lievemente aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali sostenute da *Salmonella* e *Campylobacter*.

In pazienti affetti da ulcere gastro-duodenali, si deve considerare la possibilità di infezione da *H. pylori* come un fattore eziologico.

Se lansoprazolo è utilizzato in combinazione con antibiotici per la terapia di eradicazione di *H. pylori*, allora si devono anche seguire le istruzioni per l'uso di questi antibiotici.

Nei pazienti in trattamento di mantenimento per più di 1 anno, a causa dei limitati dati di sicurezza a riguardo, devono essere effettuate periodicamente una revisione del trattamento e una valutazione completa del rapporto rischio/beneficio.

Sono stati riportati molto raramente casi di colite in pazienti che assumono lansoprazolo. Quindi, in caso di diarrea severa e/o persistente, si deve considerare l'interruzione del trattamento.

Ad eccezione dei pazienti trattati per l'eradicazione dell'infezione da *H. pylori*, se la diarrea persiste, la somministrazione di lansoprazolo deve essere interrotta a causa del possibile sviluppo di colite microscopica con ispessimento dei fasci di collagene o infiltrazione di cellule infiammatorie nella sottomucosa dell'intestino crasso. Nella maggioranza dei casi i sintomi di colite microscopica scompaiono con l'interruzione del trattamento con lansoprazolo.

Il trattamento per la prevenzione di ulcere peptiche in pazienti che hanno bisogno di una terapia continua con FANS deve essere limitato ai pazienti ad alto rischio (per es. precedente sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ulcera, età avanzata, uso concomitante di medicinali che aumentano la possibilità di eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore [per es. corticosteroidi o anticoagulanti], presenza di un fattore di grave co-morbilità o uso prolungato di FANS alle dosi massime raccomandate).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se usati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento del rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus Eritematoso cutaneo subacuto (LECS):

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con ZOTON. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica (paragrafo 4.8).

Eccipiente(i)

Zoton contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio/galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Zoton contiene aspartame che è una fonte di fenilalanina. La fenilalanina può essere dannosa in pazienti affetti da fenilchetonuria (PKU).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di lansoprazolo con altri medicinali

Medicinali il cui assorbimento dipende dal pH

Lansoprazolo può interferire con l'assorbimento di altri medicinali laddove il pH gastrico è un importante determinante per la biodisponibilità orale.

Inibitori della proteasi di HIV:

La somministrazione concomitante di lansoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi di HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir e nelfinavir, a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.4).

Uno studio ha mostrato che la co-somministrazione di lansoprazolo (60 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg a volontari sani ha causato una sostanziale diminuzione all'esposizione ad atazanavir (approssimativamente la diminuzione del 90% dell'AUC e della C_{max}).

Ketoconazolo e itraconazolo:

L'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo dal tratto gastrointestinale è accentuato dalla presenza di acido gastrico. La somministrazione di lansoprazolo può causare concentrazioni sub-terapeutiche di ketoconazolo e itraconazolo e la combinazione deve essere evitata.

Digossina:

La co-somministrazione di lansoprazolo e digossina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di digossina. Pertanto si devono monitorare i livelli plasmatici di digossina e, se necessario, aggiustare la dose di digossina quando si inizia o si termina il trattamento con lansoprazolo.

Medicinali metabolizzati dagli enzimi P450

Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando si associa lansoprazolo con medicinali metabolizzati da questo enzima e che hanno una finestra terapeutica ristretta.

Warfarin:

Sono stati registrati aumenti di INR e tempo di protrombina in pazienti che assumevano inibitori di pompa protonica e warfarin contemporaneamente. Gli aumenti di INR e tempo di protrombina possono portare ad un sanguinamento anomalo e persino al decesso. I pazienti trattati contemporaneamente con lansoprazolo e warfarin necessitano di monitoraggio per l'aumento di INR e tempo di protrombina.

Teofillina:

Lansoprazolo riduce le concentrazioni plasmatiche di teofillina, che può diminuire l'effetto clinico atteso per quella dose. I pazienti che assumono contemporaneamente lansoprazolo e teofillina devono essere monitorati.

Tacrolimus:

La co-somministrazione di lansoprazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus (un CYP3A e substrato P-gp). L'esposizione a lansoprazolo ha aumentato l'esposizione media a tacrolimus fino all'81%.

Si consiglia di monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus all'inizio e alla fine del trattamento concomitante con lansoprazolo.

Medicinali trasportati dalla P-glicoproteina

È stato osservato che lansoprazolo inibisce il trasporto della proteina P-glicoproteina, (P-gp) *in vitro*. La rilevanza clinica di questo dato non è conosciuta.

Effetti di altri medicinali su lansoprazolo

Medicinali che inibiscono CYP2C19

Fluvoxamina:

Si deve considerare una diminuzione della dose quando si associa lansoprazolo con fluvoxamina, inibitore del CYP2C19. Le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo aumentano fino a 4 volte.

Medicinali che inducono CYP2C19 e CYP3A4

Gli enzimi induttori che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina ed erba di San Giovanni (*Hipericum perforatum*) possono ridurre marcatamente le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo.

Altri:

Metotressato:

L'uso concomitante con alte dosi di metotressato può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotressato e/o del suo metabolita, che possono portare a tossicità da metotressato.

Sucralfato/antiacidi:

Sucralfato/antiacidi possono diminuire la biodisponibilità di lansoprazolo. Quindi lansoprazolo deve essere assunto almeno un'ora prima di assumere questi medicinali.

Medicinali anti-infiammatori non steroidei:

Non è stata dimostrata alcuna interazione clinicamente significativa di lansoprazolo con i medicinali anti-infiammatori non steroidei, sebbene finora non siano stati condotti studi formali di interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati clinici su gravidanze esposte a lansoprazolo. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Pertanto l'uso di lansoprazolo è sconsigliato durante la gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se lansoprazolo sia escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno mostrato che lansoprazolo è escreto nel latte materno.

La decisione di continuare/interrompere l'allattamento al seno o continuare/interrompere la terapia con lansoprazolo deve essere presa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e il beneficio della terapia con lansoprazolo per la donna.

Fertilità:

Non sono disponibili dati sull'uomo dell'effetto di lansoprazolo sulla fertilità. Studi sulla riproduzione in ratti e conigli in gravidanza non hanno rilevato alcuna compromissione della fertilità correlata al lansoprazolo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Possono verificarsi reazioni avverse da farmaco come capogiro, vertigini, disturbi della vista e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). In queste condizioni la capacità di reazione può risultare diminuita.

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze vengono definite come comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$).

Classificazione per sistemi organi	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non Nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		leucopenia, trombocitopenia, eosinofilia	anemia	pancitopenia, agranulocitosi	
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Ipomagnesemia*, ipocalcemia* † , ipokaliemia* † (vedere il paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici		depressione	allucinazioni, insonnia, confusione		Allucinazioni visive
Patologie del	cefalea,		parestesia,		

sistema nervoso	capogiro		vertigini, irrequietezza, sonnolenza, tremore		
Patologie dell'occhio			disturbi visivi		
Patologie gastrointestinali	vomito, nausea, diarrea, mal di stomaco, costipazione, flatulenza, secchezza della bocca o della gola, polipi della ghiandola fundica (benigni)		pancreatite, candidosi dell'esofago, glossite, disturbi del gusto	colite, stomatite	
Patologie epatobiliari	aumento dei livelli degli enzimi epatici		epatite, ittero		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	orticaria, prurito, rash		petecchie, porpora, eritema multiforme, fotosensibilità, perdita dei capelli	Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4), artralgia, mialgia			
Patologie renali urinarie			nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	affaticamento	edema	angioedema, febbre, iperidrosi, anoressia, impotenza		
Esami diagnostici				Aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi,	

* Eventi post-marketing

† Ipocalcemia e/o ipokaliemia potrebbero essere correlate alla comparsa di ipomagnesemia (vedere sezione 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene sia possibile una bassa tossicità acuta) e di conseguenza, non possono essere date istruzioni per il trattamento. Tuttavia, dosi giornaliere fino a 180 mg di lansoprazolo per via orale e fino a 90 mg di lansoprazolo per via endovenosa sono stati somministrati durante studi clinici senza effetti indesiderati significativi.

Riferirsi al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.

In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato. Lansoprazolo non è significativamente eliminato tramite emodialisi. Se necessario, si raccomanda svuotamento gastrico, carbone e terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori di pompa protonica, codice ATC: A02BC03

Lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Inibisce lo stadio finale della formazione acida gastrica inibendo l' H^+/K^+ ATPasi delle cellule parietali dello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e reversibile, e l'effetto si applica sia alla secrezione di acido gastrico basale e stimolata. Lansoprazolo si concentra nelle cellule parietali e diventa attivo nel loro ambiente acido, laddove reagisce con il gruppo sulfidrilico di H^+/K^+ ATPasi causando l'inibizione dell'attività enzimatica.

Effetto sulla secrezione acido gastrica:

Lansoprazolo è un inibitore specifico della cellula parietale della pompa protonica. Una dose singola orale di lansoprazolo 30 mg inibisce la secrezione acido gastrica stimolata da pentagastrina di circa l'80%. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per 7 giorni, si raggiunge una inibizione della secrezione acido gastrica del 90%. Questo ha un effetto corrispondente sulla secrezione basale di acido gastrico. Una dose singola orale di 30 mg riduce la secrezione basale di circa il 70%, e i sintomi dei pazienti sono conseguentemente alleviati fin dalla prima dose. Dopo 8 giorni di somministrazione ripetuta la riduzione è di circa l'85%. Un rapido sollievo dei sintomi si ottiene con una compressa orodispersibile (30 mg) al giorno, e la maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale guariscono entro 2 settimane, pazienti con ulcera gastrica ed esofagite da reflusso entro 4 settimane. Con la riduzione dell'acidità gastrica,

lansoprazolo crea un ambiente in cui appropriati antibiotici possono essere efficaci verso *H. pylori*.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Lansoprazolo è un racemato di due enantiomeri attivi che sono biotrasformati in forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali. Poiché lansoprazolo è rapidamente inattivato dall'acido gastrico, viene somministrato oralmente in forme gastroprotette per l'assorbimento sistemico.

Assorbimento e distribuzione:

Lansoprazolo mostra alta biodisponibilità (80-90%) con una dose singola. Il picco dei livelli plasmatici si manifesta entro 1,5-2,0 ore. L'assunzione di cibo rallenta il tasso di assorbimento di lansoprazolo e riduce la biodisponibilità di circa il 50%. Il legame con le proteine plasmatiche è del 97%.

Gli studi hanno dimostrato che, le compresse orodispersibili disperse in una piccola quantità di acqua e somministrate con una siringa direttamente in bocca o attraverso un sondino nasogastrico, danno una AUC equivalente a quella ottenuta con il consueto modo di somministrazione.

Biotrasformazione ed eliminazione:

Lansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato e i metaboliti sono escreti per via renale e biliare. Il metabolismo di lansoprazolo è principalmente catalizzato dall'enzima CYP2C19. Anche l'enzima CYP3A4 contribuisce al metabolismo. L'emivita di eliminazione plasmatica va da 1 a 2 ore a seguito di dosi singole o multiple in volontari sani. Non c'è evidenza di accumulo a seguito di dosi multiple in volontari sani. Nel plasma sono stati identificati sulfone, sulfide e 5-idrossil derivati di lansoprazolo. Questi metaboliti hanno pochissima o nessuna attività anti secretoria.

Uno studio con lansoprazolo marcato ¹⁴C ha indicato che circa un terzo della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine e due terzi è stata ritrovata nelle feci.

Farmacocinetica nei pazienti anziani:

La clearance di lansoprazolo è diminuita negli anziani, con una emivita di eliminazione aumentata approssimativamente dal 50% al 100%. Il picco dei livelli plasmatici non è aumentato negli anziani.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici:

La valutazione della farmacocinetica nei bambini e adolescenti di età 1-17 anni ha mostrato un'esposizione simile a quella degli adulti con dosi di 15 mg per quelli con peso inferiore a 30 kg e 30 mg per quelli con peso superiore. Anche le sperimentazioni condotte con una dose di 17 mg/m² di superficie corporea o di 1 mg/kg di peso corporeo, in bambini di 2-3 mesi fino a 1 anno di età, ha comportato una esposizione di lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

Rispetto agli adulti, in neonati al di sotto di 2-3 mesi di età è stata notata un'esposizione più alta a lansoprazolo a un dosaggio di 1,0 mg/kg e 0,5 mg/kg di peso corporeo somministrato in dose singola.

Farmacocinetica nell'insufficienza epatica

L'esposizione di lansoprazolo è raddoppiata nei pazienti con insufficienza epatica lieve ed è nettamente aumentata in pazienti con insufficienza epatica moderata e severa.

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

CYP2C19 è soggetto a un poliformismo genetico e il 2-6% dei soggetti, chiamati scarsi metabolizzatori (*poor metaboliser* PM), sono omozigoti per l'allele mutante CYP2C19 e quindi perdono l'enzima funzionale CYP2C19. L'esposizione a lansoprazolo è diverse volte più alta nei PMs che nei metabolizzatori estensivi (*extensive metaboliser* EM).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, tossicità riproduttiva o genotossicità.

In due studi di carcinogenicità sui ratti, lansoprazolo ha causato iperplasia dose-correlata delle cellule gastriche ECL e carcinoidi cellulari ECL associati a ipergastrinemia dovuta all'inibizione della secrezione acida.

È stata osservata anche metaplasia intestinale, come pure iperplasia delle cellule di Leydig e tumori benigni delle cellule di Leydig. Dopo 18 mesi di trattamento è stata osservata atrofia della retina. Questo non è stato osservato nelle scimmie, nei cani o nei topi.

Negli studi di carcinogenicità sul topo si è sviluppata iperplasia dose-correlata delle cellule gastriche ECL come pure tumori epatici e adenoma della rete testicolare.

La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta.

Studi su animali giovani:

Lansoprazolo è stato somministrato nei ratti giovani dal 7° giorno postnatale (periodo corrispondente all'epoca neonatale) fino al 62° giorno postnatale (età corrispondente a circa 14 anni nell'uomo).

Gli studi su ratti giovani (studio di 8 settimane, studio di 6 settimane per la titolazione della dose tossicocinetica e studio sulla suscettibilità dello sviluppo) hanno mostrato un aumento dell'incidenza di ispessimento valvolare cardiaco. Dopo un periodo di 4 settimane in assenza di farmaci i risultati si invertivano o tendevano alla reversibilità. I ratti giovani di età inferiore al 21° giorno postnatale (età corrispondente a circa 2 anni nell'uomo) risultavano più predisposti a sviluppare ispessimento valvolare cardiaco. Nell'uomo il margine di sicurezza per l'esposizione è compreso tra le 3 e le 6 volte rispetto a quello risultato dagli studi sugli animali giovani che si basa sull'AUC del livello senza effetti osservati (NOEL) (studio di 8 settimane, studio di 6 settimane per la titolazione della dose tossicocinetica) o del livello più basso con effetti osservati (LOEL) (studio sulla suscettibilità dello sviluppo).

Questi studi hanno anche mostrato modifiche nel tessuto riproduttivo maschile (testicolo ed epididimo).

Inoltre, si è registrato un ritardo nella crescita sia nei maschi che nelle femmine di ratto, ma solo nei maschi questo ha determinato un ritardo nello sviluppo dello spessore della cartilagine di accrescimento femorale.

La rilevanza di questi risultati nei pazienti pediatrici non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Microgranuli gastro-resistenti: Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio carbonato pesante, idrossipropilcellulosa poco sostituita, idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido, talco, mannitolo, copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1) dispersione 30%, poliaccrilato dispersione 30%, macrogol 8000, gliceril monostearato, polisorbato 80, acido citrico anidro, trietil citrato, ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

Altri eccipienti: Mannitolo, cellulosa microrcristallina, idrossipropilcellulosa poco sostituita, acido citrico anidro, crospovidone, magnesio stearato, aroma fragola e aspartame (E951).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezione chiusa e correttamente conservata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Zoton 15 mg compresse orodispersibili: Astucci da 14 e 28 compresse orodispersibili

Zoton 30 mg compresse orodispersibili: Astucci da 14 e 28 compresse orodispersibili

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l. - Via Isonzo, 71 – 04100 Latina

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zoton 15 mg compresse orodispersibili - 14 compresse orodispersibili	A.I.C. N° 028775070
Zoton 30 mg compresse orodispersibili - 14 compresse orodispersibili	A.I.C. N° 028775094
Zoton 15 mg compresse orodispersibili - 28 compresse orodispersibili	A.I.C. N° 028775082
Zoton 30 mg compresse orodispersibili - 28 compresse orodispersibili	A.I.C. N° 028775106

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

12 luglio 2002/10 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO