

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lansoprazolo Sandoz GmbH 15 mg compresse orodispersibili

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di lansoprazolo.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile contiene 5,25 mg di aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa orodispersibile.

Compresse di colore da bianco a bianco giallognolo, non rivestite, maculate con granuli di colore da arancione a marrone scuro, con stampato in rilievo "15" su un lato della compressa e lisce sull'altro.

### 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*) in associazione 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

Lansoprazolo compresse orodispersibili è indicato per l'uso negli adulti.

#### 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 guariti 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 cicatrizza solitamente entro 4 settimane, ma in pazienti non completamente guariti 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 guariti 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. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 30 mg al giorno.

*Eradicazione dell'Helicobacter pylori:*

Nel selezionare la terapia di combinazione appropriata, deve essere fatto riferimento alle linee guida ufficiali, locali relative alla resistenza batterica, alla durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e all'uso appropriato di agenti antibatterici.

La dose raccomandata è 30 mg di lansoprazolo compresse orodispersibili due volte al giorno per 7 giorni in associazione con una delle seguenti combinazioni:

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 con lansoprazolo compresse orodispersibili e amoxicillina o metronidazolo, in caso di terapia combinata.

Sei mesi dopo un trattamento di eradicazione con esito positivo, il rischio di reinfezione è basso e la recidiva è pertanto 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. Sono stati evidenziati tassi di eradicazione più bassi 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 guariti il trattamento può essere continuato per altre quattro settimane. Per pazienti a rischio o con ulcere difficili da cicatrizzare, si deve probabilmente prolungare il trattamento e/o utilizzare una dose più alta.

*Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS in pazienti a rischio (età > 65 o con 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, deve essere utilizzata la dose da 30 mg una volta al giorno.

*Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica:*

La dose raccomandata è 15 mg o 30 mg una volta al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene rapidamente. Deve essere preso in considerazione l'aggiustamento del dosaggio su base individuale. Se i sintomi non sono risolti 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 modificata su base individuale e il trattamento deve essere prolungato per il tempo necessario. Sono state utilizzate 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 epatica o renale:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzione renale.

I pazienti con malattia epatica moderata o grave devono essere monitorati regolarmente e deve essere raccomandata 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 deve essere superata una dose giornaliera di 30 mg negli anziani, a meno che non ci siano indicazioni cliniche impellenti.

#### *Popolazione pediatrica:*

L'uso di lansoprazolo compresse orodispersibili non è raccomandato nei bambini, poiché i dati clinici sono limitati (vedere anche paragrafo 5.2). Il trattamento di bambini di età inferiore ad un anno deve essere evitato, poiché i dati disponibili non hanno mostrato effetti benefici nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo.

### Modo di somministrazione

Per un effetto ottimale, Lansoprazolo compresse orodispersibili deve essere assunto una volta al giorno al mattino, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'*H. pylori*. In questi casi il trattamento deve essere somministrato due volte al giorno, una volta al mattino e una volta la sera. Lansoprazolo compresse orodispersibili deve essere preso almeno 30 minuti prima di assumere del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse orodispersibili di lansoprazolo sono aromatizzate alla fragola, e devono essere poste sulla lingua e succhiate lentamente. La compressa si dissolve rapidamente in bocca, rilasciando microgranuli gastroresistenti, che sono deglutiti con la saliva del paziente. In alternativa, la compressa può essere deglutita intera con dell'acqua.

Le compresse orodispersibili possono essere disciolte in una piccola quantità di acqua e somministrate mediante una sonda nasogastrica o una siringa orale. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Lansoprazolo non deve essere somministrato con atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Come per altre terapie anti-ulcera, deve essere esclusa la presenza di tumori gastrici maligni quando si effettua il trattamento di un'ulcera gastrica con lansoprazolo, perché lansoprazolo può mascherare i sintomi e ritardare la diagnosi.

È stata segnalata ipomagnesiemia grave in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica (PPI), come lansoprazolo, per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesiemia quali affaticamento, tetano, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, che possono iniziare in modo insidioso ed essere trascurate. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora in seguito ad integrazione del magnesio e all'interruzione del PPI.

Per i pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato, o che assumono PPI con digossina o farmaci che possono provocare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), il personale sanitario deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli del magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

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

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

In pazienti affetti da ulcere gastro-duodenali, deve essere presa in considerazione la possibilità di infezione da *H. pylori* come fattore eziologico.

Quando lansoprazolo è utilizzato in associazione con antibiotici per l'eradicazione dell'*H. pylori*, è necessario attenersi alle istruzioni per l'uso di questi antibiotici.

Poiché i dati di sicurezza relativi ai pazienti in terapia di mantenimento per oltre 1 anno sono limitati, si consigliano una verifica periodica del trattamento e un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in tali pazienti.

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

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

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se utilizzati ad alti dosaggi e per lunghi periodi (>1 anno) possono aumentare leggermente il rischio di fratture all'anca, polso e colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10-40%. In alcuni casi, tale aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono essere trattati secondo le attuali linee guida cliniche e devono assumere quantità adeguate 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 Lansoprazolo Sandoz GmbH. 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.

#### 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 Lansoprazolo Sandoz GmbH 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.

Lansoprazolo compresse orodispersibili contiene aspartame. L'aspartame contiene una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per chi è affetto da fenilchetonuria.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Effetti di lansoprazolo su altri medicinali**

##### **Medicinali il cui assorbimento dipende dal pH**

Lansoprazolo può interferire con l'assorbimento di medicinali laddove il pH gastrico è essenziale per la loro biodisponibilità.

##### Atazanavir:

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 dell'esposizione ad atazanavir (approssimativamente una diminuzione del 90% dell'AUC e della Cmax). Lansoprazolo non deve essere somministrato insieme ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

##### Ketoconazolo e itraconazolo:

L'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo dal tratto gastrointestinale aumenta grazie alla 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 determinare un aumento dei livelli plasmatici di digossina. Si devono pertanto monitorare i livelli plasmatici di digossina, e aggiustare la dose di digossina, se necessario, all'inizio e alla fine del trattamento con lansoprazolo.

#### **Medicinali metabolizzati dagli enzimi P450**

Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando lansoprazolo è associato a farmaci metabolizzati da questo enzima e che hanno una finestra terapeutica ristretta.

##### Teofillina:

Lansoprazolo riduce le concentrazioni plasmatiche di teofillina, che può diminuire l'effetto clinico atteso per quella dose. Si consiglia cautela nell'associazione dei due farmaci.

##### Tacrolimus:

La co-somministrazione di lansoprazolo aumenta le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus (un substrato di CYP3A e della P-gp). L'esposizione a lansoprazolo ha aumentato l'esposizione media di tacrolimus fino all'81%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus all'inizio e alla fine del trattamento concomitante con lansoprazolo.

#### **Medicinali trasportati dalla glicoproteina-P**

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

#### **Effetti di altri medicinali su lansoprazolo**

##### **Farmaci che inibiscono CYP2C19**

##### Fluvoxamina:

Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose quando si associa lansoprazolo con fluvoxamina, inibitore del CYP2C19. Uno studio dimostra che le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo aumentano fino a 4 volte.

##### **Farmaci che inducono CYP2C19 e CYP3A4**

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

##### **Altri**

##### Sucralfato/antiacidi:

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

Non è stata dimostrata alcuna interazione clinicamente significativa di lansoprazolo con i farmaci antinfiammatori non steroidei, sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a lansoprazolo durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale.

Pertanto l'uso di lansoprazolo non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento:

Non è noto se lansoprazolo sia escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di lansoprazolo nel latte.

La decisione se 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.

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

Tutti gli effetti indesiderati sono elencati in base alla classificazione per sistemi ed organi e in base alla frequenza.

La frequenza è definita come: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia	Anemia	Agranulocitosi, pancitopenia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					Ipomagnesiemia [vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (4.4)]
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Depressione	Insonnia, allucinazioni, confusione		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi.		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, diarrea, mal di stomaco, polipi della ghiandola fundica (benigni), costipazione, vomito, flatulenza, bocca o gola secca.		Glossite, candidosi dell'esofago, pancreatite, alterazioni del gusto	Colite, stomatite	
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento del livello degli enzimi epatici		Epatite, ittero		

<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Orticaria, prurito, eruzione cutanea		Petecchie, porpora, perdita di capelli, eritema multiforme, fotosensibilità	Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Artralgia, mialgia, frattura dell'anca, polso o colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			Nefrite interstiziale		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento	Edema	Febbre, iperidrosi, angioedema, anoressia, impotenza	Shock anafilattico	
<b>Esami diagnostici</b>				Aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, iponatriemia	

#### 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene la possibilità di tossicità acuta sia bassa) e, di conseguenza, non è possibile fornire raccomandazioni per il trattamento. Comunque, dosi giornaliere fino a 180 mg di lansoprazolo per via orale e fino a 90 mg di lansoprazolo per via endovenosa sono state somministrate durante studi clinici senza effetti indesiderati significativi.

Fare riferimento al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.

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

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC03

Lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Inibisce lo stadio finale della produzione di acido gastrico inibendo l'attività della  $H^+/K^+$ ATPasi delle cellule parietali dello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente e reversibile, e l'effetto si applica alla secrezione di acido gastrico sia basale che stimolata. Il lansoprazolo si accumula nelle cellule parietali, e diventa attivo nel loro ambiente acido, dove reagisce con il gruppo sulfidrilico della  $H^+/K^+$ ATPasi, causando l'inibizione dell'attività enzimatica.

#### Effetto sulla secrezione acida gastrica:

Il lansoprazolo è un inibitore specifico della pompa protonica delle cellule parietali. Una dose orale singola di lansoprazolo inibisce di circa l'80% la secrezione acida gastrica stimolata dalla penta gastrina. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per 7 giorni, si raggiunge un'inibizione della secrezione acida gastrica del 90% circa. L'effetto sulla secrezione basale di acido gastrico è analoga. Una dose orale singola 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. La maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale guarisce entro 2 settimane, mentre i pazienti con ulcera gastrica ed esofagite da reflusso guariscono entro 4 settimane. Riducendo l'acidità gastrica, lansoprazolo crea un ambiente in cui antibiotici appropriati possono essere efficaci verso l'*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 racemo di due enantiomeri attivi che sono biotrasformati nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali. Poiché il lansoprazolo è rapidamente inattivato dall'acido gastrico, viene somministrato oralmente in forme con rivestimento gastroresistente 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 la velocità di assorbimento di lansoprazolo e riduce la biodisponibilità di circa il 50%. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 97%.

Studi clinici hanno dimostrato che le compresse orodispersibili disciolte in una piccola quantità di acqua e somministrate direttamente in bocca mediante una siringa, o somministrate mediante una sonda nasogastrica, portano ad una AUC equivalente rispetto al modo di somministrazione abituale.

#### Metabolismo ed eliminazione

Il lansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato e i metaboliti sono escreti per via renale e biliare. Il metabolismo del 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 vi è evidenza di accumulo a seguito di dosi multiple in volontari sani. Nel plasma sono stati identificati sulfone, sulfide e 5-idrossi derivati del lansoprazolo. Questi metaboliti hanno pochissima o nessuna attività anti secretoria.



Uno studio con lansoprazolo marcato con  $^{14}\text{C}$  ha indicato che circa un terzo della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine e due terzi sono stati rilevati nelle feci.

#### Farmacocinetica nei pazienti anziani

La clearance di lansoprazolo risulta diminuita negli anziani, con incremento di circa il 50-100% dell'emivita di eliminazione. Il picco dei livelli plasmatici non è aumentato negli anziani.

#### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La valutazione della farmacocinetica nei bambini di età da 1 a 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 la sperimentazione di una dose di 17 mg/m<sup>2</sup> di superficie corporea o di 1 mg/kg di peso corporeo, in bambini di 2-3 mesi fino a 1 anno di età, ha dimostrato un'esposizione al lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

È stata rilevata un'esposizione più alta a lansoprazolo rispetto agli adulti in neonati al di sotto di 2-3 mesi di età a dosi di 1,0 mg/kg e 0,5 mg/kg di peso corporeo somministrate come dose singola.

#### Farmacocinetica nell'insufficienza epatica

L'esposizione al lansoprazolo è raddoppiata nei pazienti con compromissione epatica lieve e notevolmente aumentata in pazienti con compromissione epatica moderata e grave.

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Il CYP2C19 è soggetto a polimorfismo genetico, e il 2-6% dei soggetti, chiamati metabolizzatori lenti (PM), sono omozigoti per l'allele mutante CYP2C19, e quindi perdono un enzima funzionale CYP2C19. L'esposizione a lansoprazolo è diverse volte più alta nei PM rispetto ai metabolizzatori rapidi (EM).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

In due studi di cancerogenicità sui ratti, lansoprazolo ha causato iperplasia e carcinoidi dose-correlati delle cellule gastriche ECL, associati a ipergastrinemia dovuta all'inibizione della secrezione acida. È stata anche osservata 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. Ciò non è stato osservato in scimmie, cani o topi.

Negli studi di cancerogenicità sui topi 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Carbonato di magnesio leggero  
Idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione  
Idrossipropil cellulosa (E463)

#### Rivestimento di barriera

Ipromellosa 3 cps (E464)  
Idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Mannitolo (E421)

#### Rivestimento enterico

Dispersione di acido metacrilico - etil acrilato copolimero (1:1)  
Dispersione di poliacrilato  
Glicerolo monostearato  
Polietilenglicole 6000  
Polisorbato 80 (Crillet 4)  
Trietil citrato  
Polisorbato 80  
Acido citrico anidro (E330)  
Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Talco (E553b)

#### Compresa pressata

F-Melt di tipo C (contenente: mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, crospovidone, calcio fosfato dibasico anidro)  
Crospovidone  
Cellulosa microcristallina  
Aspartame (E951)  
Aroma di fragola (contenente: aroma, maltodestrina di mais, glicole propilenico)  
Magnesio stearato (vegetale) (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Lansoprazolo Sandoz GmbH 15 mg compresse orodispersibili è confezionato in un blister di alluminio/alluminio con copertura in foglio di alluminio o in un blister a freddo con strato di dissecante con copertura in foglio di alluminio, ulteriormente confezionato in scatole.

Lansoprazolo Sandoz GmbH 15 mg compresse orodispersibili è disponibile in confezioni da 7, 14, 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Attenersi alle seguenti istruzioni in caso di somministrazione mediante sonda nasogastrica:

È importante valutare attentamente che la siringa orale selezionata sia adeguata.

- Rimuovere lo stantuffo della siringa (utilizzare una siringa da almeno 5 ml per la compressa da 15 mg).
- Posizionare la compressa nel serbatoio.
- Inserire di nuovo lo stantuffo nella siringa.
- Per la compressa da 15 mg: prelevare 4 ml di acqua nella siringa.
- Capovolgere la siringa e prelevare un ulteriore ml di aria.
- Agitare la siringa delicatamente per 10-20 secondi fino a quando la compressa non è dissolta.

- Quando la compressa è dissolta, iniettare nello stomaco attraverso la sonda nasogastrica entro 15 minuti.
- Il contenuto può essere svuotato direttamente nella sonda nasogastrica.
- Riempire la siringa con circa 5 ml di acqua, agitare delicatamente e lavare la sonda nasogastrica.

Attenersi alle seguenti istruzioni in caso di somministrazione mediante siringa orale:

È importante valutare attentamente che la siringa orale selezionata sia adeguata.

- Rimuovere lo stantuffo della siringa (utilizzare una siringa da almeno 5 ml per la compressa da 15 mg).
- Posizionare la compressa nel serbatoio.
- Inserire di nuovo lo stantuffo nella siringa.
- Per la compressa da 15 mg: prelevare 4 ml di acqua nella siringa.
- Capovolgere la siringa e prelevare un ulteriore ml di aria.
- Agitare la siringa delicatamente per 10-20 secondi fino a quando la compressa non è dissolta.
- Quando la compressa è dissolta, somministrare il contenuto entro 15 minuti.
- Il contenuto può essere svuotato direttamente in bocca.
  - Riempire la siringa con circa 2 ml di acqua (per la compressa da 15 mg), agitare con delicatezza e somministrare il contenuto rimanente.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse, 10, 6250 Kundl (Austria)

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

043157015 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
 043157027 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
 043157039 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
 043157041 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
 043157054 - "15 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30/05/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lansoprazolo Sandoz GmbH 30 mg compresse orodispersibili

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di lansoprazolo.

Eccipiente(i) con effetto noto:

Ogni compressa orodispersibile contiene 10,50 mg di aspartame.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresa orodispersibile.

Compresse di colore da bianco a bianco giallognolo, non rivestite, maculate con granuli di colore da arancione a marrone scuro, con stampato in rilievo "30" su un lato della compressa e lisce sull'altro.

### 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*) in associazione 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

Lansoprazolo compresse orodispersibili è indicato per l'uso negli adulti.

#### 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 guariti 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 cicatrizza solitamente entro 4 settimane, ma in pazienti non completamente guariti 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 guariti 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. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 30 mg al giorno.

##### *Eradicazione dell'Helicobacter pylori:*

Nel selezionare la terapia di combinazione appropriata, deve essere fatto riferimento alle linee guida ufficiali, locali relative alla resistenza batterica, alla durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e all'uso appropriato di agenti antibatterici.

La dose raccomandata è 30 mg di lansoprazolo compresse orodispersibili due volte al giorno per 7 giorni in associazione con una delle seguenti combinazioni:

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 con lansoprazolo compresse orodispersibili e amoxicillina o metronidazolo, in caso di terapia combinata.

Sei mesi dopo un trattamento di eradicazione con esito positivo, il rischio di reinfezione è basso e la recidiva è pertanto 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. Sono stati evidenziati tassi di eradicazione più bassi 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 guariti il trattamento può essere continuato per altre quattro settimane. Per pazienti a rischio o con ulcere difficili da cicatrizzare, si deve probabilmente prolungare il trattamento e/o utilizzare una dose più alta.

*Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS in pazienti a rischio (età > 65 o con 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, deve essere utilizzata la dose da 30 mg una volta al giorno.

*Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica:*

La dose raccomandata è 15 mg o 30 mg una volta al giorno. Il sollievo dei sintomi si ottiene rapidamente. Deve essere preso in considerazione l'aggiustamento del dosaggio su base individuale. Se i sintomi non sono risolti 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 modificata su base individuale e il trattamento deve essere prolungato per il tempo necessario. Sono state utilizzate 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 epatica o renale:*

Non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con compromissione della funzione renale.

I pazienti con malattia epatica moderata o grave devono essere monitorati regolarmente e deve essere raccomandata 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 deve essere superata una dose giornaliera di 30 mg negli anziani, a meno che non ci siano indicazioni cliniche impellenti.

*Popolazione pediatrica:*

L'uso di lansoprazolo compresse orodispersibili non è raccomandato nei bambini, poiché i dati clinici sono limitati (vedere anche paragrafo 5.2). Il trattamento di bambini di età inferiore ad un anno deve essere evitato, poiché i dati disponibili non hanno mostrato effetti benefici nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo.

## Modo di somministrazione

Per un effetto ottimale, lansoprazolo compresse orodispersibili deve essere assunto una volta al giorno al mattino, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'*H. pylori*. In questi casi il trattamento deve essere somministrato due volte al giorno, una volta al mattino e una volta la sera.

Lansoprazolo compresse orodispersibili deve essere preso almeno 30 minuti prima di assumere del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le compresse orodispersibili di lansoprazolo sono aromatizzate alla fragola, e devono essere poste sulla lingua e succhiate lentamente. La compressa si dissolve rapidamente in bocca, rilasciando microgranuli gastroresistenti, che sono deglutiti con la saliva del paziente. In alternativa, la compressa può essere deglutita intera con dell'acqua.

Le compresse orodispersibili possono essere disciolte in una piccola quantità di acqua e somministrate mediante una sonda nasogastrica o una siringa orale. Per le istruzioni sulla somministrazione, vedere il paragrafo 6.6.

### 4.3 Controindicazioni

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

Lansoprazolo non deve essere somministrato con atazanavir (vedere paragrafo 4.5).

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Come per altre terapie anti-ulcera, deve essere esclusa la presenza di tumori gastrici maligni quando si effettua il trattamento di un'ulcera gastrica con lansoprazolo, perché lansoprazolo può mascherare i sintomi e ritardare la diagnosi.

È stata segnalata ipomagnesiemia grave in pazienti trattati con inibitori di pompa protonica (PPI), come lansoprazolo, per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesiemia quali affaticamento, tetano, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, che possono iniziare in modo insidioso ed essere trascurate. Nella maggior parte dei pazienti affetti, l'ipomagnesiemia migliora in seguito ad integrazione del magnesio e all'interruzione del PPI.

Per i pazienti per i quali è previsto un trattamento prolungato, o che assumono PPI con digossina o farmaci che possono provocare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), il personale sanitario deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli del magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

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

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

In pazienti affetti da ulcere gastro-duodenali, deve essere presa in considerazione la possibilità di infezione da *H. pylori* come fattore eziologico.

Quando lansoprazolo è utilizzato in associazione con antibiotici per l'eradicazione dell'*H. pylori*, è necessario attenersi alle istruzioni per l'uso di questi antibiotici.

Poiché i dati di sicurezza relativi ai pazienti in terapia di mantenimento per oltre 1 anno sono limitati, si consigliano una verifica periodica del trattamento e un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio in tali pazienti.

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

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

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se utilizzati ad alti dosaggi e per lunghi periodi (>1 anno) possono aumentare leggermente il rischio di fratture all'anca, polso e colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10-40%. In alcuni casi, tale aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti

a rischio di osteoporosi devono essere trattati secondo le attuali linee guida cliniche e devono assumere quantità adeguate 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 Lansoprazolo Sandoz GmbH. 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.

#### 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 Lansoprazolo Sandoz GmbH 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.

Lansoprazolo compresse orodispersibili contiene aspartame. L'aspartame contiene una fonte di fenilalanina che può essere dannosa per chi è affetto da fenilchetonuria.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### **Effetti di lansoprazolo su altri medicinali**

##### **Medicinali il cui assorbimento dipende dal pH**

Lansoprazolo può interferire con l'assorbimento di medicinali laddove il pH gastrico è essenziale per la loro biodisponibilità.

##### Atazanavir:

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 dell'esposizione ad atazanavir (approssimativamente una diminuzione del 90% dell'AUC e della Cmax). Lansoprazolo non deve essere somministrato insieme ad atazanavir (vedere paragrafo 4.3).

##### Ketoconazolo e itraconazolo:

L'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo dal tratto gastrointestinale aumenta grazie alla 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 determinare un aumento dei livelli plasmatici di digossina. Si devono pertanto monitorare i livelli plasmatici di digossina, e aggiustare la dose di digossina, se necessario, all'inizio e alla fine del trattamento con lansoprazolo.

##### **Medicinali metabolizzati dagli enzimi P450**

Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando lansoprazolo è associato a farmaci metabolizzati da questo enzima e che hanno una finestra terapeutica ristretta.

##### Teofillina:

Lansoprazolo riduce le concentrazioni plasmatiche di teofillina, che può diminuire l'effetto clinico atteso per quella dose. Si consiglia cautela nell'associazione dei due farmaci.

##### Tacrolimus:

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



tacrolimus all'inizio e alla fine del trattamento concomitante con lansoprazolo.

#### **Medicinali trasportati dalla glicoproteina-P**

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

#### **Effetti di altri medicinali su lansoprazolo**

##### **Farmaci che inibiscono CYP2C19**

###### Fluvoxamina:

Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose quando si associa lansoprazolo con fluvoxamina, inibitore del CYP2C19. Uno studio dimostra che le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo aumentano fino a 4 volte.

##### **Farmaci che inducono CYP2C19 e CYP3A4**

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

##### **Altri**

###### Sucralfato/antiacidi:

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

Non è stata dimostrata alcuna interazione clinicamente significativa di lansoprazolo con i farmaci antinfiammatori non steroidei, sebbene non siano stati condotti studi formali di interazione.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### Gravidanza:

Non sono disponibili dati clinici relativi all'esposizione a lansoprazolo durante la gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti nocivi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale.

Pertanto l'uso di lansoprazolo non è raccomandato durante la gravidanza.

##### Allattamento:

Non è noto se lansoprazolo sia escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno dimostrato l'escrezione di lansoprazolo nel latte.

La decisione se 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.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Tutti gli effetti indesiderati sono elencati in base alla classificazione per sistemi ed organi e in base alla frequenza.

La frequenza è definita come: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); molto rara ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Raro</b>	<b>Molto raro</b>	<b>Non nota</b>
--	---------------	-------------------	-------------	-------------------	-----------------

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia	Anemia	Agranulocitosi, pancitopenia	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>					Ipomagnesiemia [vedere Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego (4.4)]
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Depressione	Insomnia, allucinazioni, confusione		
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
<b>Patologie dell'occhio</b>			Disturbi visivi.		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Nausea, diarrea, mal di stomaco, polipi (benigni) della ghiandola fundica, costipazione, vomito, flatulenza, bocca o gola secca.		Glossite, candidosi dell'esofago, pancreatite, alterazioni del gusto	Colite, stomatite	
<b>Patologie epatobiliari</b>	Aumento del livello degli enzimi epatici		Epatite, ittero		
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Orticaria, prurito, eruzione cutanea		Petecchie, porpora, perdita di capelli, eritema multiforme, fotosensibilità	Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica tossica	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico</b>		Artralgia, mialgia, frattura dell'anca, polso			

<b>o e del tessuto connettivo</b>		o colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
<b>Patologie renali ed urinarie</b>			Nefrite interstiziale		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>			Ginecomastia		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Affaticamento	Edema	Febbre, iperidrosi, angioedema, anoressia, impotenza	Shock anafilattico	
<b>Esami diagnostici</b>				Aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, iponatriemia	

#### 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 [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene la possibilità di tossicità acuta sia bassa) e, di conseguenza, non è possibile fornire raccomandazioni per il trattamento. Comunque, dosi giornaliere fino a 180 mg di lansoprazolo per via orale e fino a 90 mg di lansoprazolo per via endovenosa sono state somministrate durante studi clinici senza effetti indesiderati significativi.

Fare riferimento al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.

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

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC03

Lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Inibisce lo stadio finale della produzione di acido gastrico inibendo l'attività della H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasi delle cellule parietali dello stomaco.

L'inibizione è dose-dipendente e reversibile, e l'effetto si applica alla secrezione di acido gastrico sia basale che stimolata. Il lansoprazolo si accumula nelle cellule parietali, e diventa attivo nel loro ambiente acido, dove reagisce con il gruppo sulfidrilico della H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasi, causando l'inibizione dell'attività enzimatica.

### Effetto sulla secrezione acida gastrica:

Il lansoprazolo è un inibitore specifico della pompa protonica delle cellule parietali. Una dose orale singola di lansoprazolo inibisce di circa l'80% la secrezione acida gastrica stimolata dalla penta gastrina. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per 7 giorni, si raggiunge un'inibizione della secrezione acida gastrica del 90% circa. L'effetto sulla secrezione basale di acido gastrico è analoga. Una dose orale singola 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. La maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale guarisce entro 2 settimane, mentre i pazienti con ulcera gastrica ed esofagite da reflusso guariscono entro 4 settimane. Riducendo l'acidità gastrica, lansoprazolo crea un ambiente in cui antibiotici appropriati possono essere efficaci verso l'*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 racemo di due enantiomeri attivi che sono biotrasformati nella forma attiva nell'ambiente acido delle cellule parietali. Poiché il lansoprazolo è rapidamente inattivato dall'acido gastrico, viene somministrato oralmente in forme con rivestimento gastroresistente 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 la velocità di assorbimento di lansoprazolo e riduce la biodisponibilità di circa il 50%. Il legame con le proteine plasmatiche è pari al 97%.

Studi clinici hanno dimostrato che le compresse orodispersibili disciolte in una piccola quantità di acqua e somministrate direttamente in bocca mediante una siringa, o somministrate mediante una sonda nasogastrica, portano ad una AUC equivalente rispetto al modo di somministrazione abituale.

#### Metabolismo ed eliminazione

Il lansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato e i metaboliti sono escreti per via renale e biliare. Il metabolismo del 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 vi è evidenza di accumulo a seguito di dosi multiple in volontari sani. Nel plasma sono stati identificati sulfone, sulfide e 5-idrossi derivati del lansoprazolo. Questi metaboliti hanno pochissima o nessuna attività anti secretoria.

Uno studio con lansoprazolo marcato con <sup>14</sup>C ha indicato che circa un terzo della radioattività somministrata è stata escreta nelle urine e due terzi sono stati rilevati nelle feci.

#### Farmacocinetica nei pazienti anziani

La clearance di lansoprazolo risulta diminuita negli anziani, con incremento di circa il 50-100% dell'emivita di eliminazione. Il picco dei livelli plasmatici non è aumentato negli anziani.

#### Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La valutazione della farmacocinetica nei bambini di età da 1 a 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 la sperimentazione di una dose di 17 mg/m<sup>2</sup> di

superficie corporea o di 1 mg/kg di peso corporeo, in bambini di 2-3 mesi fino a 1 anno di età, ha dimostrato un'esposizione al lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

È stata rilevata un'esposizione più alta a lansoprazolo rispetto agli adulti in neonati al di sotto di 2-3 mesi di età a dosi di 1,0 mg/kg e 0,5 mg/kg di peso corporeo somministrate come dose singola.

#### Farmacocinetica nell'insufficienza epatica

L'esposizione al lansoprazolo è raddoppiata nei pazienti con compromissione epatica lieve e notevolmente aumentata in pazienti con compromissione epatica moderata e grave.

#### Metabolizzatori lenti del CYP2C19

Il CYP2C19 è soggetto a polimorfismo genetico, e il 2-6% dei soggetti, chiamati metabolizzatori lenti (PM), sono omozigoti per l'allele mutante CYP2C19, e quindi perdono un enzima funzionale CYP2C19. L'esposizione a lansoprazolo è diverse volte più alta nei PM rispetto ai metabolizzatori rapidi (EM).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

In due studi di cancerogenicità sui ratti, lansoprazolo ha causato iperplasia e carcinoidi dose-correlati delle cellule gastriche ECL, associati a ipergastrinemia dovuta all'inibizione della secrezione acida. È stata anche osservata 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. Ciò non è stato osservato in scimmie, cani o topi.

Negli studi di cancerogenicità sui topi 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.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Carbonato di magnesio leggero  
Idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione  
Idrossipropil cellulosa (E463)

#### Rivestimento di barriera

Ipromellosa 3 cps (E464)  
Idrossipropil cellulosa a bassa sostituzione  
Talco (E553b)  
Titanio diossido (E171)  
Mannitolo (E421)

#### Rivestimento enterico

Dispersione di acido metacrilico - etil acrilato copolimero (1:1)  
Dispersione di poliacrilato  
Glicerolo monostearato  
Polietilenglicole 6000  
Polisorbato 80 (Crillet 4)  
Trietil citrato  
Polisorbato 80  
Acido citrico anidro (E330)

Ferro ossido giallo (E172)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Talco (E553b)

#### Compressa pressata

F-Melt di tipo C (contenente: mannitolo, xilitolo, cellulosa microcristallina, crospovidone, calcio fosfato dibasico anidro)  
Crospovidone  
Cellulosa microcristallina  
Aspartame (E951)  
Aroma di fragola (contenente: aroma, maltodestrina di mais, glicole propilenico)  
Magnesio stearato (vegetale) (E470b)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Lansoprazolo Sandoz GmbH 30 mg compresse orodispersibili è confezionato in un blister di alluminio/alluminio con copertura in foglio di alluminio o in un blister a freddo con strato di dissecante con copertura in foglio di alluminio, ulteriormente confezionato in scatole.

Lansoprazolo Sandoz GmbH 30 mg compresse orodispersibili è disponibile in confezioni da 7, 14, 28, 56 e 98 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Attenersi alle seguenti istruzioni in caso di somministrazione mediante sonda nasogastrica:

È importante valutare attentamente che la siringa orale selezionata sia adeguata.

- Rimuovere lo stantuffo della siringa (utilizzare una siringa da almeno 10 ml per la compressa da 30 mg).
- Posizionare la compressa nel serbatoio.
- Inserire di nuovo lo stantuffo nella siringa.
- Per la compressa da 30 mg: prelevare 10 ml di acqua nella siringa.
- Capovolgere la siringa e prelevare un ulteriore ml di aria.
- Agitare la siringa delicatamente per 10-20 secondi fino a quando la compressa non è dissolta.
- Quando la compressa è dissolta, iniettare nello stomaco attraverso la sonda nasogastrica entro 15 minuti.
- Il contenuto può essere svuotato direttamente nella sonda nasogastrica.
- Riempire la siringa con circa 5 ml di acqua, agitare delicatamente e lavare la sonda nasogastrica.

Attenersi alle seguenti istruzioni in caso di somministrazione mediante siringa orale:

È importante valutare attentamente che la siringa orale selezionata sia adeguata.

- Rimuovere lo stantuffo della siringa (utilizzare una siringa da almeno 10 ml per la compressa da 30 mg).
- Posizionare la compressa nel serbatoio.
- Inserire di nuovo lo stantuffo nella siringa.
- Per la compressa da 30 mg: prelevare 4 ml di acqua nella siringa.
- Capovolgere la siringa e prelevare un ulteriore ml di aria.
- Agitare la siringa delicatamente per 10-20 secondi fino a quando la compressa non è dissolta.
- Quando la compressa è dissolta, somministrare il contenuto entro 15 minuti.
- Il contenuto può essere svuotato direttamente in bocca.
  - Riempire la siringa con circa 5 ml di acqua (per la compressa da 30 mg), agitare con delicatezza e somministrare il contenuto rimanente.

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Sandoz GmbH, Biochemiestrasse, 10, 6250 Kundl (Austria)

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

043157066 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
043157078 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
043157080 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
043157092 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL  
043157104 - "30 MG COMPRESSE ORODISPERSIBILI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 30/05/2014

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**