

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lansoprazolo Mylan 15 mg capsule gastroresistenti
Lansoprazolo Mylan 30 mg capsule gastroresistenti

Medicinale equivalente

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 15 mg di lansoprazolo
Ogni capsula contiene 30 mg di lansoprazolo

Eccipienti con effetto noto:

Ogni capsula da 15 mg contiene 70,5 mg di saccarosio
Ogni capsula da 30 mg contiene 141,0 mg di saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti

15 mg: Granuli di colore da bianco a crema inseriti in una capsula rigida di gelatina di dimensione 2, con testa bianco opaco e corpo bianco opaco con impresso longitudinalmente in inchiostro nero 'MYLAN' al di sopra di 'LN 15' sia sulla testa che sul corpo.

30 mg: Granuli di colore da bianco a crema inseriti in una capsula rigida di gelatina di dimensione 0, con testa rosa opaco e corpo rosa opaco con impresso longitudinalmente 'MYLAN' al di sopra di 'LN 30' sia sulla testa che sul corpo in inchiostro nero.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'ulcera gastrica e duodenale
- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Profilassi dell'esofagite da reflusso
- Eradicazione di *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) somministrando contemporaneamente un'adeguata terapia antibiotica per il trattamento di ulcere associate a *H. pylori*.
- Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali benigne associate all'uso di FANS in pazienti che necessitano di un trattamento continuativo a base di FANS.
- Profilassi delle ulcere gastriche e duodenali associate all'uso di FANS in pazienti a rischio (vedasi paragrafo 4.2) che necessitano di una terapia continuata.
- Malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica
- Sindrome di Zollinger-Ellison.

Lansoprazolo è usato nel trattamento degli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento dell'ulcera duodenale:

La dose raccomandata equivale a 30 mg una volta al giorno per 2 settimane. Per i pazienti, le cui ulcere non cicatrizzano durante questo lasso di tempo, si prolunghi il trattamento per altre 2 settimane allo stesso dosaggio.

Trattamento dell'ulcera gastrica:

La dose raccomandata equivale a 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. La guarigione dell'ulcera si verifica solitamente entro 4 settimane, ma per quei pazienti le cui ulcere non cicatrizzano entro questo lasso di tempo, la cura può venire protratta per altre 4 settimane allo stesso dosaggio.

Esofagite da reflusso:

La dose raccomandata equivale a 30 mg una volta al giorno per 4 settimane. Per i pazienti, le cui ulcere non cicatrizzano durante questo lasso di tempo, si prolunghi il trattamento per altre 4 settimane allo stesso dosaggio.

Profilassi dell'esofagite da reflusso:

15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata a 30 mg/die in caso di necessità.

Eradicazione di *Helicobacter pylori*:

Al momento della scelta della terapia combinata adeguata si tengano in considerazione le linee guida ufficiali circa la resistenza batterica, la durata del trattamento (di solito 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) ed un utilizzo appropriato degli antibiotici.

La dose raccomandata è di 30 mg di Lansoprazolo Mylan due volte al giorno per 7 giorni in associazione con uno dei farmaci seguenti:

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

I tassi di eradicazione fino al 90% di *H. pylori* si ottengono quando la claritromicina è associata a Lansoprazolo Mylan ed amoxicillina o metronidazolo.

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

È stato anche esaminato l'impiego di un regime comprendente Lansoprazolo Mylan 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 e duodenali benigne associate all'uso di FANS in pazienti che necessitano di un trattamento continuativo a base di FANS:

30 mg una volta al giorno per quattro settimane. In pazienti con cicatrizzazione incompleta 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 (ad es. età > 65 anni 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 di 30 mg una volta al giorno.

Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo:

La dose raccomandata è di 15 mg o 30 mg al giorno. Il sollievo dai sintomi si ottiene rapidamente. Si deve prendere in considerazione 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 equivale a 60 mg una volta al giorno. La dose deve essere aggiustata individualmente ed il trattamento deve essere prolungato per il tempo necessario. Sono state impiegate dosi giornaliere fino a 180 mg. Se la dose giornaliera richiesta supera i 120 mg, questa deve essere somministrata in due dosi frazionate.

Ridotta funzionalità epatica o renale:

Non è necessario un adattamento posologico nei pazienti con ridotta funzionalità renale.

Si devono monitorare regolarmente i pazienti con malattia epatica da moderata a grave e si raccomanda una riduzione del 50% della dose giornaliera (vedi paragrafi 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani:

A causa della clearance ridotta di lansoprazolo negli anziani può essere necessario un aggiustamento della dose in base alle necessità individuali. Non si deve superare la dose giornaliera di 30 mg negli anziani, a meno che non vi siano indicazioni cliniche impellenti.

Popolazione pediatrica:

L'uso di Lansoprazolo non è raccomandato nei bambini, poiché i dati clinici sono limitati (vedere anche paragrafo 5.2). Il trattamento di bambini al di sotto di un anno di età deve essere evitato in quanto i dati disponibili non hanno mostrato effetti benefici nel trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo.

Modo di somministrazione

Per ottenere i risultati migliori, Lansoprazolo Mylan deve essere preso una volta al giorno al mattino, tranne nel caso dell'eradicazione di *H. pylori* che prevede due somministrazioni giornaliere, una al mattino ed una alla sera.

Lansoprazolo deve essere assunto almeno 30 minuti prima di mangiare (vedere paragrafo 5.2). Le capsule devono essere inghiottite intere con del liquido.

Per i pazienti con difficoltà di deglutizione, gli studi e la pratica clinica suggeriscono che le capsule possono essere aperte ed i granuli mescolati con una piccola quantità di acqua, succo di mela/di pomodoro o spolverato su una piccola quantità di cibo morbido (es. yogurt, purea di mele) per facilitare la somministrazione. Le capsule possono anche essere aperte e i granuli mescolati con 40 ml di succo di mela per essere somministrati attraverso un sondino nasogastrico (vedere paragrafo 5.2). Dopo aver preparato la sospensione o la miscela, il farmaco deve essere somministrato immediatamente.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Come per altri trattamenti dell'ulcera, la possibilità di un tumore gastrico maligno deve essere esclusa iniziando una terapia antiulcera con Lansoprazolo Mylan, in quanto il lansoprazolo può mascherare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Non è raccomandata la co-somministrazione di lansoprazolo e inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir e nelfinavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Lansoprazolo deve essere usato con cautela in pazienti con disfunzionalità epatica da moderata a grave (vedi 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 come la *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

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

Se il 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.

A causa dei limitati dati di sicurezza per i pazienti in trattamento di mantenimento per più di un anno, si deve effettuare regolarmente in questi pazienti una regolare revisione del trattamento e una valutazione completa del rischio/beneficio.

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

Il trattamento per la prevenzione dell'ulcera peptica in pazienti che necessitano di trattamento continuativo con FANS deve essere ristretto ai pazienti ad alto rischio (per es. pregressa emorragia gastrointestinale, perforazione od ulcera, età avanzata, utilizzo concomitante di farmaci che aumentano la probabilità di reazioni avverse del tratto gastrointestinale superiore [per. es. corticosteroidi od anticoagulanti], presenza di un grave fattore di comorbidità o l'uso prolungato di FANS alla massima dose raccomandata).

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati in dosi elevate e per lunghi periodi (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio frattura dell'anca, del polso e della 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 globale di frattura del 10-40%. Alcuni di questi aumenti possono essere dovuti ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere assistenza secondo le attuali linee guida cliniche e ricevere un adeguato apporto 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. 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.

Ipomagnesemia

È stata riportata ipomagnesemia grave in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica (IPP) come lansoprazolo per almeno tre mesi, e nella maggioranza dei casi per un anno. È possibile che si verifichino manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, ma potrebbero iniziare in modo insidioso ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesemia è migliorata dopo somministrazione di magnesio e la sospensione dei IPP. Per i pazienti per cui si prevede un trattamento prolungato o che assumono IPP con la digossina o altri medicinali che possono causare ipomagnesemia (es. diuretici), il personale sanitario deve prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con IPP e periodicamente durante il trattamento.

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Come tutti i farmaci inibenti la secrezione acida, lansoprazolo può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria.

Ciò deve essere considerato nei pazienti con ridotto accumulo nell'organismo o con fattori di rischio per un ridotto assorbimento della vitamina B12 sottoposti a trattamento a lungo termine o se sono stati osservati sintomi clinici corrispondenti.

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 Mylan Generics Italia 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.

Dato che Lansoprazolo Mylan contiene saccarosio, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o deficit di saccarosio-isomaltosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di Lansoprazolo Mylan su altri medicinali

Prodotti medicinali il cui assorbimento dipende dal pH.

Il lansoprazolo può interferire con l'assorbimento di farmaci, laddove il pH gastrico sia critico per la biodisponibilità orale.

Inibitori della proteasi dell' HIV

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di lansoprazolo con gli inibitori della proteasi dell'HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido dello stomaco, come atazanavir e nelfinavir, a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedasi paragrafo 4.4).

Ketoconazolo ed itraconazolo:

L'assorbimento di ketoconazolo ed itraconazolo da parte del tratto gastrointestinale viene favorito dalla presenza di acido gastrico. La somministrazione di lansoprazolo può comportare una concentrazione subterapeutica di ketoconazolo ed itraconazolo e l'associazione deve venire evitata.

Digossina:

La cosomministrazione di lansoprazolo e digossina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di digossina. I livelli plasmatici di digossina devono pertanto venire monitorati e la dose di digossina corretta al bisogno, nel momento in cui si inizia e finisce un trattamento con lansoprazolo.

Metotrexato:

La somministrazione concomitante di alte dosi di metotrexato può aumentare e prolungare il livello sierico di metotrexato e/o dei suoi metaboliti. Questo può potenzialmente portare alla tossicità da metotrexato. Per questo motivo, in ambienti dove vengono usate alte dosi di metotrexato, può essere presa in considerazione una sospensione temporanea del lansoprazolo.

Warfarin:

La somministrazione concomitante di lansoprazolo 60 mg e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica di warfarin o l'INR. Tuttavia, sono stati registrati aumenti di INR e tempo di protrombina in pazienti che assumevano PPI e warfarin contemporaneamente. Gli aumenti di INR e tempo di protrombina possono portare a 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 soprattutto all'inizio o alla fine del trattamento concomitante.

Prodotti medicinali metabolizzati dagli enzimi P450.

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

Teofillina:

Il lansoprazolo riduce le concentrazioni plasmatiche di teofillina, che può diminuire l'effetto clinico atteso della dose di teofillina. Si consiglia prudenza, quando i due medicinali vengono associati. I pazienti devono essere monitorati regolarmente.

Tacrolimus:

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

Prodotti medicinali trasportati dalla glicoproteina P.

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

Effetti di altri medicinali su Lansoprazolo Mylan

Medicinali che inibiscono CYP2C19

Fluvoxamina:

Si deve prendere in considerazione una diminuzione della dose, quando si associa lansoprazolo con la fluvoxamina, che è un inibitore del CYP2C19.

Le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo aumentano fino a 4 volte.

Medicinali che inducono CYP2C19 e CYP3A4

Gli induttori enzimatici che coinvolgono CYP2C19 e CYP3A4 come la rifampicina e l'Erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) possono ridurre considerevolmente le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo.

Altri

Sucralfato/ antiacidi:

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili per lansoprazolo dati clinici su gravidanze esposte. Studi su animali non sono indicativi di effetti dannosi diretti o indiretti riguardo alla gravidanza, lo sviluppo embrio-fetale, il parto o lo sviluppo post-natale.

Quindi l'uso di Lansoprazolo Mylan è sconsigliato durante la gravidanza.

Allattamento:

Non è noto se il lansoprazolo venga escreto nel latte materno umano. Gli studi sugli animali hanno mostrato che lansoprazolo è escreto 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 ed il beneficio della terapia con lansoprazolo per la donna.

Fertilità:

Non sono disponibili dati sull'uomo dell'effetto di lansoprazolo sulla fertilità. Nei ratti maschi e femmine la fertilità non era influenzata da lansoprazolo.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Le frequenze vengono definite come molto comune ($\geq 1/10$), 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
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, eosinofilia, leucopenia	Anemia	Agranulocitosi, pancitopenia	
Patologie del sistema immunitario				Shock anafilattico	
Patologie del metabolismo e della nutrizione					Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4)
Disturbi psichiatrici		Depressione	Insonnia, allucinazioni, confusione		Allucinazioni visive
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
Patologie dell'occhio			Alterazioni della visione.		
Patologie gastrointestinali	Nausea, diarrea, mal di stomaco, costipazione, vomito, flatulenza, gola o bocca secca, polipi della ghiandola fundica (benigni)		Glossite, candidiasi dell'esofago, pancreatite, disturbi del gusto.	Colite, stomatite	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici		Epatite, ittero		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito, rash		Petecchie, porpora, perdita di capelli, eritema multiforme, fotosensibilità	Sindrome di Steven-Johnson, necrolisi epidermica	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia, frattura del polso, dell'anca o della colonna vertebrale (vedere paragrafo			

		4.4)			
Patologie renali ed urinarie			Nefrite interstiziale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Affaticamento	Edema	Febbre, iperidrosi, angioedema, anoressia, impotenza		
Esami diagnostici				Aumento dei livelli di colesterolo e dei 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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene sia probabile che la tossicità acuta sia bassa) e, di conseguenza, non possono essere date istruzioni 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.

Ci si riferisca al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.

In caso di sospetto sovradosaggio il paziente deve essere monitorato. Il lansoprazolo non viene eliminato in maniera significativa tramite emodialisi. Si raccomanda al bisogno lo svuotamento gastrico, carbone e terapia sintomatica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida. Inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC03

Il lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Inibisce lo stadio finale della formazione acida gastrica inibendo l'attività di H⁺/K⁺ ATPasi delle cellule parietali nello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e reversibile, e l'effetto si applica sia alla secrezione basale che stimolata dell'acido

gastrico. Il lansoprazolo si concentra nelle cellule parietali e si attiva nel loro ambiente acido, laddove reagisce con il gruppo sulfidrilico di H^+/K^+ ATPasi causando l'inibizione dell'attività enzimatica.

Durante il trattamento con medicinali che inibiscono la secrezione, 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 evidenze 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. Ciò dovrebbe garantire che qualsiasi aumento dei livelli di CgA che potrebbe essere causato dal trattamento con PPI ritorni nuovamente entro il range di riferimento.

Effetto sulla secrezione acido gastrica:

Il lansoprazolo è un inibitore specifico della cellula parietale della pompa protonica. Una dose singola orale di 30 mg di lansoprazolo inibisce la secrezione acido-gastrica stimolata da pentagastrina di circa l'80%. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per sette giorni, si raggiunge un'inibizione della secrezione acido gastrica di circa il 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%, ed i sintomi dei pazienti sono conseguentemente alleviati fin dalla prima dose. Dopo otto giorni di somministrazione ripetuta la riduzione è pari a circa l'85%. Un rapido sollievo dei sintomi si ottiene con una capsula (30 mg) al giorno, e la maggior parte dei pazienti con ulcera duodenale guarisce entro 2 settimane, i pazienti con ulcera gastrica ed esofagite da reflusso entro 4 settimane. Con la riduzione dell'acidità gastrica, il lansoprazolo crea un ambiente in cui appropriati antibiotici possono essere efficaci verso *H. pylori*.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e distribuzione

Il lansoprazolo mostra un'alta biodisponibilità (80-90%) con una dose singola. I livelli di picco plasmatico vengono raggiunti da 1,5 a 2 ore dalla somministrazione. L'assunzione di cibo rallenta il ritmo di assorbimento del lansoprazolo e riduce la biodisponibilità di circa il 50%. Il legame alle proteine plasmatiche è del 97%.

Studi hanno dimostrato che i granuli di capsule aperte conferiscono un'AUC equivalente a quelle delle capsule intatte, se i granuli sono in sospensione in piccole quantità di succo di arancia, succo di mela o succo di pomodoro mescolato con un cucchiaino da cucina di purea di mela o pera o cosparso su un cucchiaino da cucina di yogurt o formaggio fresco in fiocchi. Un'AUC equivalente è stata anche dimostrata per granuli in sospensione in succo di mela somministrati tramite un tubo naso-gastrico.

Biotrasformazione ed eliminazione

Il lansoprazolo è ampiamente metabolizzato nel fegato ed i metaboliti sono escreti sia per via renale che biliare. Il metabolismo del lansoprazolo è principalmente catalizzato dall'enzima CYP2C19. Anche l'enzima CYP3A4 contribuisce al processo metabolico. L'emivita di eliminazione plasmatica va da 1 a 2 ore per 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 derivati sulfonici, solforati e 5-idrossilici del lansoprazolo. Questi metaboliti hanno pochissima o nessuna attività antisecretoria.

Uno studio con lansoprazolo radiomarcato con C^{14} ha indicato che circa un terzo della radioattività somministrata è stato escreto nelle urine e due terzi sono stati ritrovati nelle feci.

Farmacocinetica nei pazienti anziani:

L'eliminazione di lansoprazolo risulta ridotta negli anziani, con un'emivita di eliminazione aumentata approssimativamente dal 50% al 100%. Il picco dei livelli plasmatici negli anziani non risulta incrementato.

Farmacocinetica nei pazienti pediatrici

La stima 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 lo studio su una dose di 17 mg/m² di superficie corporea ovvero di 1 mg/kg di peso corporeo in bambini da 2-3 mesi fino ad 1 anno di età, ha comportato un'esposizione al lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

È stata notata un'esposizione più lunga a lansoprazolo nei confronti degli adulti in neonati al di sotto di 2-3 mesi di età a dosi sia di 1,0 mg/kg che di 0,5 mg/kg di peso corporeo somministrato in dose singola.

Farmacocinetica in pazienti con insufficienza epatica

L'esposizione al lansoprazolo è raddoppiata nei pazienti con insufficienza epatica lieve e molto maggiore in pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave.

Metabolizzatori poveri di CYP2C19

CYP2C19 è soggetto ad un polimorfismo genetico ed il 2-6% della popolazione, chiamati scarsi metabolizzatori (PMs), sono omozigoti per l'allele mutante CYP2C19 e quindi sono privi dell'enzima funzionale CYP2C19. L'esposizione a lansoprazolo è diverse volte più alta nei PMs che nei metabolizzatori estensivi (EMs).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici derivanti da studi convenzionali di sicurezza farmacologica, a dosi ripetute, di tossicità riproduttiva o di genotossicità non rivelano alcun rischio particolare per l'uomo.

In due studi di carcinogenicità sui ratti il lansoprazolo ha causato iperplasia dose-correlata delle cellule gastriche ECL e carcinoidi cellulari ECL associata con 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 ed adenoma della rete testicolare.

La valenza clinica di questi risultati non è nota.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Granuli gastroresistenti:

Sfere di zucchero

Magnesio carbonato pesante

Saccarosio

Amido di mais

Idrossipropilcellulosa a bassa sostituzione

Rivestimento:

Idrossipropilcellulosa
Copolimero etilacrilato dell'acido metacrilico (1:1) dispersione 30% per cento
Talco (E553b)
Macrogol
Titanio diossido (E171)
Polisorbato 80 (E433)

Interno della capsula:

Talco
Silice colloidale anidra

Involucro della capsula:

Gelatina
Titanio diossido (E171)
Blu brillante FCF (E133) (solo 30 mg)
Eritrosina (E133) (solo 30 mg)

Inchiostro da stampa:

Gomma lacca
Soluzione di ammoniaca forte
Ossido di ferro nero (E 172)
Idrossido di potassio

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Flaconi: Utilizzo entro 30 giorni dall'apertura. Tenere il flacone ermeticamente chiuso dopo l'apertura.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare il farmaco nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore.

La confezione di flaconi in HDPE consiste di un flacone in HDPE bianco opaco con un cappuccio bianco opaco.

Le confezioni blister sono composte di pellicola in PVC bianco opaco rivestita con PVdC e rivestimento con pellicola in alluminio rinvenuto con lacca termosaldante.

Blister: 7, 14, 15 (solo per il 15 mg) 28, 28 x 1, 30, 56, 60, 84, multipack contenente 84 (2 confezioni x 42) 98, multipack contenente 98 (2 confezioni da 49) 100, 500 capsule.

Flaconi: 7, 14, 28, 30, 56, 60, 84, 98, 100, 500 confezioni di capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani, 20 – 20124 Milano Italia

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040843017 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 7 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843029 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 14 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843031 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843043 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843056 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 56 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843068 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843070 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 84 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843082 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 98 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843094 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843106 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 500 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843118 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 7 capsule in contenitore HPDE
040843120 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 14 capsule in contenitore HPDE
040843132 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28 capsule in contenitore HPDE
040843144 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 30 capsule in contenitore HPDE
040843157 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 56 capsule in contenitore HPDE
040843169 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 60 capsule in contenitore HPDE
040843171 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 84 capsule in contenitore HPDE
040843183 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 98 capsule in contenitore HPDE
040843195 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 100 capsule in contenitore HPDE
040843207 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 7 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843219 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 14 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843221 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843233 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 30 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843245 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 56 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843258 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 60 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843260 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 84 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843272 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 98 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843284 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 100 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843296 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 500 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843308 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 7 capsule in contenitore HPDE
040843310 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 14 capsule in contenitore HPDE
040843322 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28 capsule in contenitore HPDE
040843334 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 30 capsule in contenitore HPDE
040843346 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 56 capsule in contenitore HPDE
040843359 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 60 capsule in contenitore HPDE
040843361 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 84 capsule in contenitore HPDE
040843373 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 98 capsule in contenitore HPDE
040843385 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 100 capsule in contenitore HPDE
040843397 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28x1 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843409 “30 mg capsule rigide gastro-resistenti” 28x1 capsule in blister PVC/PVDC/AL
040843411 “15 mg capsule rigide gastro-resistenti” 15 capsule in blister PVC/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08 luglio 2011

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco