RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Levogenix 15 mg capsule rigide gastroresistenti
Legovenix 30 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Levogenix 15 mg capsule rigide gastroresistenti
Ogni capsula contiene 15 mg di lansoprazolo
Eccipienti con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 0,935 mg di lattosio monoidrato e 111,25 mg di saccarosio.

Levogenix 30 mg capsule rigide gastroresistenti
Ogni capsula contiene 30 mg di lansoprazolo
Eccipienti con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 1,87 mg di lattosio monoidrato e 222,50 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide contenenti granuli gastroresistenti

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Levogenix è indicato negli adulti

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Profilassi dell'esofagite da reflusso:
15 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 30 mg al giorno, quando necessario.

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

- La dose raccomandata è 30 mg di Levogenix 2 volte al giorno per 7 giorni in combinazione con uno dei seguenti farmaci: claritromicina 250-500 mg due volte al giorno + amoxicillina 1 g due volte al giorno
- claritromicina 250 mg due volte al giorno + metronidazolo 400-500 mg due volte al giorno.

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

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

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

Trattamento delle ulcere gastriche benigne e delle ulcere duodenali associate all'uso di FANS in pazienti che richiedono un trattamento continuo con FANS:
30 mg una volta al giorno per 4 settimane. In pazienti non completamente cicatrizzati il trattamento può essere continuato per altre 4 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 (età > 65 o storia di ulcera gastrica o duodenale) che richiedono un trattamento prolungato con FANS
15 mg una volta al giorno. Se il trattamento non ha successo si deve utilizzare la dose da 30 mg una volta al giorno.

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

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

Popolazioni speciali

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazione pediatrica:
L'uso di Levogenix non è raccomandato nei bambini perché i dati clinici sono limitati (vedere paragrafo 5.2) e al momento non è nota la rilevanza per l'uomo dei risultati sugli studi sugli animali giovani (vedere paragrafo 5.3).
Il trattamento di bambini di età inferiore ad un anno deve essere evitato poiché i dati disponibili non hanno mostrato benefici nel trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo.

Modo di somministrazione

Per un effetto ottimale, Levogenix deve essere assunto una volta al giorno la mattina, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'H. pylori per il quale è prevista la somministrazione due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera.
Levogenix deve essere assunto almeno 30 minuti prima del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le capsule rigide devono essere ingerite 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 in una piccola quantità di acqua, succo di mela/pomodoro o disperso in una piccola quantità di cibo morbido (es. yogurt, purea di mele) per una somministrazione facilitata. Le capsule rigide 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 mistura, 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 opportune precauzioni d'impiego**

Cancro dello stomaco

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

Inibitori della proteasi dell'HIV
La somministrazione concomitante di lansoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi del HIV il cui assorbimento dipende dal pH acido intragastrico, come atazanavir e nelfinavir, a causa della riduzione significativa della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Ipomagnesiemia
È stato raramente osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come lansoprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia.
Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati.
L'ipomagnesiemia, può portare alla ipocalcemia e/o ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8).
L'ipomagnesiemia (e ipomagnesiemia associata con ipocalcemia e/o ipokaliemia), nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.
Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12
Lansoprazolo, come tutti i farmaci inibitori della secrezione acida, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo dovrebbe essere considerato nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12 nella terapia a lungo termine o se si osservano i relativi sintomi.

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

Compromissione renale
Nefrite tubulo-interstiziale (TIN) acuta è stata osservata in pazienti che assumevano lansoprazolo e può manifestarsi in qualsiasi momento durante la terapia con lansoprazolo (vedere paragrafo 4.8). La nefrite tubulo-interstiziale acuta può evolvere in insufficienza renale.
Lansoprazolo deve essere interrotto in caso di TIN sospetta e un trattamento appropriato deve essere tempestivamente avviato.

Infezioni gastrointestinali causate da batteri
Lansoprazolo, come tutti i PPI, può aumentare la conta dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Questo può aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali causate da batteri come *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile*.

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

Se lansoprazolo è utilizzato in combinazione con antibiotici per la terapia di eradicazione dell'*H. pylori*, allora deve essere seguito anche il riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi antibiotici.

Trattamento a lungo termine
A causa dei limitati dati di sicurezza per i pazienti in trattamento di mantenimento per più di 1 anno, si deve effettuare periodicamente in questi pazienti una regolare revisione del trattamento e la valutazione completa del rischio/beneficio.

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

Somministrazione concomitante con FANS
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 (es. precedente sanguinamento gastrointestinale, perforazione o ulcera, età avanzata, uso concomitante di medicinali che aumentano la possibilità di eventi avversi del tratto gastrointestinale superiore [es. corticosteroidi o anticoagulanti], presenza di un fattore di grave co-morbidità o uso prolungato di FANS alle dosi massime raccomandate).

Fratture ossee
Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)
Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con 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.

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 LEVOGENIX 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti
Levogenix contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
Levogenix contiene lattosio monoidrato: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.
Levogenix contiene sodio: questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di lansoprazolo con altri medicinali

Prodotti medicinali il cui assorbimento dipende dal pH

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

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

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

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

Metotressato
L'uso concomitante con alte dosi di metotressato può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotressato e/o del suo metabolita, che possono portare a tossicità da metotressato. Quindi, si può considerare una temporanea sospensione di lansoprazolo quando è utilizzata una dose elevata di metotressato.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Prodotti medicinali metabolizzati dagli enzimi P450
Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando si associa lansoprazolo con medicinali metabolizzati da questo enzima e che hanno una finestra terapeutica ristretta.

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

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

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

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

Effetti di altri medicinali su lansoprazolo
Medicinali che inibiscono CYP2C19

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

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

Altri:

Sucralfato/anti acidi:
Sucralfato/antiacidi possono diminuire la biodisponibilità di lansoprazolo. Quindi lansoprazolo deve essere assunto almeno un'ora dopo l'assunzione di questi medicinali.

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

4.6. **Fertilità, gravidanza e allattamento**
Gravidanza
I dati relativi all'uso di lansoprazolo in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di lansoprazolo durante la gravidanza.

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

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 capogiro, vertigini, disturbi della vista e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8). In queste condizioni la capacità di reazione può risultare diminuita.

4.8. **Effetti indesiderati**

Elenco tabulato delle reazioni avverse
Le frequenze vengono definite come comune (≥ di 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, <1/1.000); molto raro <1/10.000), non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse segnalate dall'esperienza post-marketing, non è possibile applicare alcuna frequenza di Reazione Avversa e pertanto esse sono menzionate con una frequenza "non nota". All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Frequenza/Classificazione per sistemi e organi	***Comune***	***Non comune***	***Raro***	***Molto raro***	***Non nota***
Alterazioni del sangue e del sistema linfatico		Trombocitopenia*, eosinofilia, leucopenia*	Anemia	Agranulocitosi*, pancitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Iponatremia*, Ipomagnesiemia*, ipocalcemia* † e ipokaliemia* †
Disturbi psichiatrici		Depressione	Insonnia, allucinazioni, confusione		Allucinazioni visive
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
Disturbi oculari			Disturbi visivi		

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Frequenza/Classificazione per sistemi e organi	*Comune*	*Non comune*	*Raro*	*Molto raro*	*Non nota*
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale	Nausea, diarrea, mal di stomaco, costipazione, vomito, flatulenza, secchezza della bocca o della gola, polipi della ghiandola fundica (benigni)		Glossite, candidosi dell'esofago, pancreatite, disturbi del gusto	Colite*, stomatite	
Alterazioni del sistema epatobiliare	Aumento dei livelli degli enzimi epatici		Epatite, ittero		
Alterazioni della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito, rash		Petecchie, porpora, perdita dei capelli, eritema multiforme, fotosensibilità	Sindrome di Steven-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*	Lupus eritematoso cutaneo subacuto* (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia, frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
Alterazioni renali e delle vie urinarie			Nefrite tubulointerstiziale (con possibile progressione a insufficienza renale)		
Disordini del sistema riproduttivo e della mammella			Ginecomastia		
Disordini generali e alterazioni del sito di somministrazione	Affaticamento	Edema	Febbre, iperidrosi, angioedema, anoressia, impotenza		

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Frequenza/Classificazione per sistemi e organi	*Comune*	*Non comune*	*Raro*	*Molto raro*	*Non nota*
Indagini diagnostiche				Aumento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, iponatremia	

*Eventi postmarketing
† L'ipocalcemia e/o l'ipokaliemia possono essere correlate al verificarsi di ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)
* reazioni avverse che sono state osservate durante la post-approvazione del dexlansoprazolo (poiché queste reazioni sono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

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

4.9. Sovradosaggio

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene sia possibile una bassa tossicità acuta) e, di conseguenza, non possono essere date istruzioni per il trattamento. 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.
Riferirsi al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.
In caso di sospetto sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato. Lansoprazolo non è significativamente eliminato tramite emodialisi. Se necessario, si raccomanda svuotamento gastrico, carbone e terapia sintomatica.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori di pompa protonica, codice ATC: A02BC03
Lansoprazolo è un inibitore della pompa protonica gastrica. Inibisce lo stadio finale della formazione acida gastrica inibendo l'H^+/K^+ ATPasi delle cellule parietali dello stomaco. L'inibizione è dose-dipendente e reversibile, e l'effetto si applica sia alla secrezione di acido gastrico basale e stimolata. Lansoprazolo si concentra nelle cellule parietali e diventa attivo nel loro ambiente acido, laddove reagisce con il gruppo sulfidrilico di H^+/K^+ATPasi causando l'inibizione dell'attività enzimatica.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

5.2. **Proprietà farmacocinetiche**

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

Assorbimento e distribuzione:

Lansoprazolo mostra alta biodisponibilità (80-90%) con una dose singola. Il picco dei livelli plasmatici si manifesta entro 1.5-2.0 ore. L'assunzione di cibo rallenta il tasso di assorbimento di lansoprazolo e riduce la biodisponibilità di circa il 50%. Il legame con le proteine plasmatiche è del 97%.

Gli studi hanno dimostrato che i granuli delle compresse aperte danno una AUC equivalente a quella delle capsule intatte se i granuli sono sospesi in una piccola quantità di succo d'arancia, di mela o pomodoro, mescolati in un cucchiaio di purea di mele o pere o disperso in un cucchiaio di yogurt, budino, formaggio fresco di latte fermentato. E' stata anche dimostrata una AUC equivalente per i granuli sospesi in succo di mela somministrati attraverso un sondino nasogastrico.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

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

Popolazioni di pazienti speciali

Anziani

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

Popolazione pediatrica

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

E' stata notata una esposizione più alta 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 e 0.5 mg/kg di peso corporeo somministrato in dose singola.

Compromissione epatica

L'esposizione di lansoprazolo è raddoppiata nei pazienti con compromissione epatica lieve e molto più aumentata in pazienti con compromissione epatica moderata e severa.

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

5.3. **Dati preclinici di sicurezza**

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

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

E' 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, cani o topi.

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

La rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta.

Studi sull'animale giovane:
Studi condotti su ratti giovani (studio di 8 settimane, studio di tossicocinetica con titolazione della dose della durata di 6 settimane, studio sullo sviluppo della sensibilità) corrispondenti a una popolazione pediatrica di età inferiore a 12 anni hanno mostrato un aumento dell'incidenza di ispessimento della valvola cardiaca. I risultati sono stati reversibili o hanno mostrato tendenza alla reversibilità dopo 4 settimane dalla sospensione del farmaco. I ratti giovani di età inferiore al 21° giorno postnatale (età corrispondente a circa 2 anni nell'uomo) erano più suscettibili allo sviluppo di ispessimento della valvola cardiaca. Negli studi sui ratti giovani il margine di sicurezza previsto per l'esposizione umana è compreso tra 3 e 6 volte l'esposizione (considerata l'AUC) alla dose senza effetto avverso osservabile (NOEL) (studio di 8 settimane, studio di tossicocinetica con titolazione della dose della durata di 6 settimane) o alla dose più bassa alla quale sono stati osservati effetti nocivi (LOEL) (studio sullo sviluppo della sensibilità).
La rilevanza di questi risultati per i pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni non è nota.

6. **INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

6.1. **Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula
Sfere di saccarosio e amido di mais,
Lattosio monoidrato,
Fosfato disodico anidro,
Ipromellosa,
Mannitolo,
Ipromellosa ftalato,
Dietilftalato,
Alcool cetilico,
Talco,
Titanio diossido (E171),
Sodio laurilsolfato.

Involucro della capsula
Gelatina
Titanio diossido (E171)

6.2. **Incompatibilità**

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Non pertinente

6.3. **Periodo di validità**

2 anni

6.4. **Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5. **Natura e contenuto del contenitore**

Blister di PVC/PVDC/alluminio in scatola di cartone.
Confezioni:14, 28 capsule rigide

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

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

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

Genetic S.p.A., Via Della Monica n. 26, 84083 Castel San Giorgio (SA)

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

"15 mg capsule rigide gastroresistenti" – 14 capsule in blister PVC/PVDC/alluminio: AIC n. 037186018
"15 mg capsule rigide gastroresistenti" – 28 capsule in blister PVC/PVDC/alluminio: AIC n. 037186032
"30 mg capsule rigide gastroresistenti" – 14 capsule in blister PVC/PVDC/alluminio: AIC n. 037186020
"30 mg capsule rigide gastroresistenti" – 28 capsule in blister PVC/PVDC/alluminio: AIC n. 037186044

9. **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Novembre 2008
Data del rinnovo più recente: Aprile 2014

10. **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 19/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).