

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIMPIDEX 15 mg capsule rigide

LIMPIDEX 30 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 15 mg di lansoprazolo

Ogni capsula rigida contiene 30 mg di lansoprazolo

Eccipiente con effetti noti: Ogni capsula da 15 mg contiene 29,9 mg di saccarosio

Ogni capsula da 30 mg contiene 59,8 mg di saccarosio

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

3. FORMA FARMACEUTICA

LIMPIDEX 15 mg: capsule rigide di colore bianco e rosa. Ogni capsula rigida contiene granuli gastroresistenti di colore da bianco a bianco bruno pallido

LIMPIDEX 30 mg: capsule rigide di colore bianco e rosa. Ogni capsula rigida contiene granuli gastroresistenti di colore da bianco a bianco bruno pallido

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- Sindrome di Zollinger-Ellison

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ulcera duodenale

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

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 alla 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 LIMPIDEX 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 LIMPIDEX e amoxicillina o metronidazolo.

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

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

di eradicazione, quando i tassi di resistenza locale al metronidazolo sono bassi.

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

30 mg una volta al giorno per 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.

Pazienti con compromissione epatica

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

L'uso di LIMPIDEX 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 degli 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, LIMPIDEX deve essere assunto una volta al giorno la mattina, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'*H. pylori* quando il trattamento deve essere somministrato due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera.

LIMPIDEX deve essere assunto almeno 30 minuti prima del cibo (vedere paragrafo 5.2). Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido.

Per i pazienti con difficoltà di deglutizione: gli studi e la pratica clinica suggeriscono che le capsule possano 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 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 precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

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 HIV per i quali l'assorbimento dipende dal pH dell'acidità intragastrica, come atazanavir e nelfinavir, a causa della significativa riduzione 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 periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Influenza sull'assorbimento della vitamina B12

Il trattamento giornaliero con tutti i farmaci inibitori della secrezione acida per un periodo prolungato di tempo può portare a malassorbimento di cianocobalamina (vitamina B12) a causa di ipo- o acloridria. La carenza di cianocobalamina deve essere considerata nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione che necessitano di trattamento a lungo termine, nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12, come gli anziani, in terapia a lungo termine o se si osservano i relativi sintomi clinici.

Compromissione epatica

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

Ci si può attendere che la diminuita acidità gastrica dovuta a lansoprazolo, come tutti i PPI possa causare un aumento della quantità gastrica di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con lansoprazolo può lievemente aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali sostenute da *Salmonella*, *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 anche il riassunto delle caratteristiche di questi antibiotici deve essere seguito.

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.

Disturbi 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-morbilità 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 in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Reazioni avverse cutanee gravi

In associazione all'uso di lansoprazolo sono state segnalate, con frequenza non nota, reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), inclusi sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e monitorati da vicino per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, il lansoprazolo deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

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 LIMPIDEX. 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.

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.

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 LIMPIDEX 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.

LIMPIDEX contiene saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di lansoprazolo con altri farmaci

Prodotti medicinali il cui assorbimento dipende dal pH

Lansoprazolo può interferire con l'assorbimento di farmaci laddove il pH gastrico è critico per la lorobiodisponibilità .

Inibitori della proteasi del HIV

La co-somministrazione di lansoprazolo non è raccomandata con gli inibitori della proteasi HIV il cui assorbimento dipende dal pH dell'acidità intragastrica, come atazanavir e nelfinavir, a causa della significativa riduzione 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.

Metotrexato

L'uso concomitante con alte dosi di metotrexato può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e / o del suo metabolita, che possono portare a tossicità da metotrexato. Pertanto, nelle situazioni in cui vengono utilizzate alte dosi di metotrexato, può essere necessario considerare una temporanea sospensione del lansoprazolo.

Warfarin

La co-somministrazione di lansoprazolo 60 mg e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica del warfarin o l'INR. Tuttavia, ci sono state

segnalazioni di un aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori della pompa protonica e warfarin. Incrementi dell'INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anomalo e addirittura al decesso. I pazienti trattati contemporaneamente con lansoprazolo e warfarin possono avere bisogno di essere monitorati per l'incremento dell'INR e del tempo di protrombina, soprattutto quando si inizia o termina il trattamento concomitante.

Prodotti medicinali metabolizzati dagli enzimi P450

Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando si associa lansoprazolo con 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. 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

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

Effetti di altri farmaci su lansoprazolo

Medicinali che inibiscono CYP2C19

Fluvoxamina

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

Medicinali che inducono CYP2C19 e CYP3A4:

Gli enzimi induttori che influenzano CYP2C19 e CYP3A4 come rifampicina ed erba di San Giovanni (*Iperico perforato*), 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 dopo l'assunzione di questi medicinali.

Non è stata dimostrata alcuna interazione clinicamente significativa di lansoprazolo con i farmaci anti-infiammatori 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.

Gli studi sugli animali

non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

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

Allattamento

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

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 del lansoprazolo sulla fertilità. Nei ratti maschi e femmine la fertilità non era influenzata dal 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse riportate nell'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/Class e Sistemica Organica	Comu ne	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia*, eosinofilia, leucopenia*	Anemia	Agranulocitosi* pancitopenia*	
Disturbi del sistema immunitario				Shock anafilattico*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Iponatremia* Ipomagnesiemia* Ipopocalcemia*† e ipokaliemia*†
Disturbi psichiatrici		Depression e	Insonnia, allucinazioni, confusione		Allucinazioni visive
Alterazioni del sistema nervoso	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		
Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni), nausea, diarrea, mal di stomaco, costipazione, vomito, flatulenza,		Glossite, candidosi dell'esofago, pancreatite, disturbi del gusto	Colite* , stomatite	

	secchezza della bocca o della gola				
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici		Epatite, ittero		
Patologie 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 reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici* (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, mialgia, frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)				
Patologie renali e urinarie			Nefrite tubulo-interstiziale* (con possibile progressione a insufficienza)		

			a renale)		
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 trigliceridi, iponatremia	

* 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 stimata dai dati disponibili)

† L'ipocalcemia e/o l'ipokaliemia possono essere correlate al verificarsi di ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene sia possibile una bassa tossicità acuta) e, di conseguenza, non possono essere date istruzioni per il trattamento. 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. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Effetto sulla secrezione acido gastrica

Lansoprazolo è un inibitore specifico della cellula parietale della pompa protonica. Una dose singola orale di lansoprazolo 30 mg inibisce la secrezione acido gastrica stimolata da pentagastrina di circa l'80%. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per 7 giorni, si raggiunge una inibizione della secrezione acido gastrica del 90%. Questo ha un effetto corrispondente sulla secrezione basale di acido gastrico. Una dose singola orale di 30 mg riduce la secrezione basale di circa il 70%, e i sintomi dei pazienti sono conseguentemente alleviati fin dalla prima dose. Dopo 8 giorni di somministrazione ripetuta la riduzione è di circa l'85%. Un rapido sollievo dei sintomi si ottiene con una 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 *H. pylori*.

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e distribuzione:

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

Gli studi hanno dimostrato che i granuli delle capsule 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 cucchiaino di purea di mele o pere o disperso in un cucchiaino di yogurt, budino, formaggio fresco di latte fermentato. È 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 radioattività 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/m² di superficie corporea o di 1 mg/kg di peso corporeo, in bambini di 2-3 mesi fino a 1 anno di età, ha

comportato una esposizione di lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

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 insufficienza epatica lieve e molto più aumentata in pazienti con insufficienza epatica moderata e severa.

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

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) sono stati 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 la 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

Microgranuli inerti, saccarosio, copolimero acido metacrilico-etil acrilato (1:1) dispersione 30%, idrossipropilcellulosa poco sostituita, amido di mais, magnesio carbonato, talco, macrogol 8000, titanio diossido, idrossipropilcellulosa, polisorbato 80, silice colloidale anidra. Capsula: gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Tre anni (36 mesi) a confezione chiusa e correttamente conservata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister PVC/PVDC/alluminio termosaldato.

LIMPIDEX 15 mg capsule rigide: Astucci da 14, 28 e 35 capsule rigide

LIMPIDEX 30 mg capsule rigide: Astucci da 14, 28 e 35 capsule rigide

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

LIMPIDEX 15 mg capsule rigide - 14 capsule rigide - A.I.C. N° 028755027

LIMPIDEX 15 mg capsule rigide - 28 capsule rigide - A.I.C. N° 028755039

LIMPIDEX 15 mg capsule rigide - 35 capsule rigide - A.I.C. N° 028755041

LIMPIDEX 30 mg capsule rigide - 14 capsule rigide - A.I.C. N° 028755015

LIMPIDEX 30 mg capsule rigide - 28 capsule rigide - A.I.C. N° 028755054

LIMPIDEX 30 mg capsule rigide - 35 capsule rigide - A.I.C. N° 028755066

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 1994

Data dell'ultimo rinnovo: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LIMPIDEX 15 mg compresse orodispersibili

LIMPIDEX 30 mg compresse orodispersibili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa orodispersibile contiene 15 mg di lansoprazolo

Ogni compressa orodispersibile contiene 30 mg di lansoprazolo

Eccipienti con effetti noti: Ogni compressa orodispersibile da 15 mg contiene 15 mg di lattosio e 4,5 mg di aspartame

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

LIMPIDEX 15 mg: compresse orodispersibili di colore da bianco a bianco-giallastro con puntini di colore da arancio a marrone scuro. Ogni

compressa orodispersibile contiene granuli gastroresistenti di colore da arancio a marrone scuro.

LIMPIDEX 30 mg: compresse orodispersibili di colore da bianco a bianco-giallastro con puntini di colore da arancio a marrone scuro. Ogni compressa orodispersibile contiene granuli gastroresistenti di colore da arancio a marrone scuro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'ulcera duodenale

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

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 l'uso appropriato di agenti antibatterici.

La dose raccomandata è 30 mg di LIMPIDEX 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

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

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

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

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

30 mg una volta al giorno per 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).

Anziani

A causa della clearance ridotta di lansoprazolo negli anziani può essere necessario un aggiustamento della dose sulla base di 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 LIMPIDEX 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 degli 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, LIMPIDEX deve essere assunto una volta al giorno la mattina, eccetto quando viene utilizzato per l'eradicazione dell'*H. pylori* quando il trattamento deve essere somministrato due volte al giorno, una volta la mattina e una volta la sera.

LIMPIDEX deve essere assunto almeno 30 minuti prima del cibo (vedere paragrafo 5.2).

LIMPIDEX ha sapore di fragola e deve essere posto sulla lingua e succhiato lentamente.

La compressa si disperde rapidamente in bocca, rilasciando i microgranuli gastroprotetti che sono inghiottiti con la saliva del paziente.

In alternativa, la compressa può essere inghiottita intera con un sorso di acqua.

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

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Carcinoma gastrico

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 co-somministrazione di lansoprazolo non è raccomandata con inibitori della proteasi HIV per cui l'assorbimento dipende dal pH dell'acidità intragastrica, come l'atazanavir e nelfinavir, a causa della significativa riduzione della loro biodisponibilità (vedere paragrafo 4.5).

Ipomagnesiemia

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

Influenza sull'assorbimento della vitamina B₁₂

Il trattamento giornaliero con tutti i farmaci inibitori della secrezione acida per un periodo prolungato di tempo può portare a malassorbimento di cianocobalamina (vitamina B₁₂) a causa di ipo- o acloridria. La carenza di cianocobalamina deve essere considerata nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison e altre condizioni patologiche di ipersecrezione che necessitano di trattamento a lungo termine, nei pazienti con riserve corporee ridotte o fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B₁₂ (come gli anziani) in terapia a lungo termine o se si osservano i relativi sintomi clinici.

Compromissione epatica

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

Infezioni gastrointestinali causate da batteri

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

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

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

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 regolarmente in questi pazienti una regolare revisione del trattamento e la valutazione completa del rischio/beneficio.

Disturbi 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 per i 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 in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Reazioni avverse cutanee gravi

In associazione all'uso di lansoprazolo sono state segnalate, con frequenza non nota, reazioni avverse cutanee gravi (SCARs), inclusi sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere

fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.8). Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere avvisati dei segni e dei sintomi e monitorati da vicino per le reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, il lansoprazolo deve essere interrotto immediatamente e deve essere preso in considerazione un trattamento alternativo.

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 LIMPIDEX. 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.

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.

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 LIMPIDEX 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.

LIMPIDEX contiene lattosio

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.

LIMPIDEX compresse orodispersibili contiene inoltre aspartame che ingerito oralmente è idrolizzato nel tratto gastrointestinale. Fenilalanina è il principale prodotto della sua idrolisi.

Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull'uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di lansoprazolo con altri farmaci

Prodotti medicinali il cui assorbimento dipende dal pH

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

Inibitori della proteasi del HIV

La co-somministrazione di lansoprazolo non è raccomandata con inibitori della proteasi HIV il cui assorbimento dipende dal pH dell'acidità intragastrica, come l'atazanavir e nelfinavir, a causa della significativa riduzione 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.

Metotrexato

L'uso concomitante con alte dosi di metotrexato può aumentare e prolungare i livelli sierici di metotrexato e / o del suo metabolita, che possono portare a tossicità da metotrexato. Pertanto, nelle situazioni in cui vengono utilizzate alte dosi di metotrexato, può essere necessario considerare una temporanea sospensione del lansoprazolo.

Warfarin

La co-somministrazione di lansoprazolo 60 mg e warfarin non ha influenzato la farmacocinetica del warfarin o l'INR. Tuttavia, ci sono state segnalazioni di un aumento dell'INR e del tempo di protrombina in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori della pompa protonica e warfarin. Incrementi dell'INR e del tempo di protrombina possono portare a sanguinamento anomalo e addirittura al decesso. I pazienti trattati contemporaneamente con lansoprazolo e warfarin possono avere bisogno di essere monitorati per l'incremento dell'INR e del tempo di protrombina, soprattutto quando si inizia o termina il trattamento concomitante.

Prodotti medicinali metabolizzati dagli enzimi P450

Lansoprazolo può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei farmaci metabolizzati da CYP3A4. Si consiglia cautela quando si associa lansoprazolo con 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. 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

E' 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 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/antiacidi

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 farmaci anti-infiammatori 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. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo postnatale.

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

Allattamento

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

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 degli effetti del lansoprazolo sulla fertilità. Nei ratti maschi e femmine la fertilità non è influenzata dal 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); Molto raro ($< 1/10\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Per tutte le reazioni avverse riportate 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/Classe sistemica organica	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		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
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro		Irrequietezza, vertigini, parestesia, sonnolenza, tremore		
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi		

Patologie gastrointestinali	Polipi della ghiandola fundica (benigni), nausea, diarrea, mal di stomaco, costipazione, vomito, flatulenza, secchezza della bocca o della gola		Glossite, candidosi dell'esofago, pancreatite, disturbi del gusto	Colite*, stomatite	
Patologie epatobiliari	Aumento dei livelli degli enzimi epatici		Epatite, ittero		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria, prurito, rash		Petecchie, porpora, perdita dei capelli, eritema multiforme, fotosensibilità	Sindrome di Stevens-Johnson*, necrolisi epidermica tossica*	Lupus eritematoso cutaneo subacuto*, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici* (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia, mialgia, frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)			
Patologie renali e urinarie			Nefrite tubulo-interstiziale* (con possibile progressione a insufficienza renale)		
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 trigliceridi, iponatremia	

* 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 stimata dai dati disponibili)
†L'ipocalcemia e/o l'ipokaliemia possono essere correlate al verificarsi di ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti effetti di sovradosaggio con lansoprazolo nell'uomo (sebbene sia possibile una bassa tossicità acuta) e, di conseguenza, non possono essere date istruzioni per il trattamento. 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.

Per favore riferirsi al paragrafo 4.8 per possibili sintomi di sovradosaggio con lansoprazolo.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Effetto sulla secrezione acido gastrica

Lansoprazolo è un inibitore specifico della cellula parietale della pompa protonica. Una dose singola orale di lansoprazolo 30 mg inibisce la secrezione acido gastrica stimolata da pentagastrina di circa l'80%. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta per 7 giorni, si raggiunge una

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

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento e distribuzione:

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

Gli studi hanno dimostrato che 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 cucchiaino di purea di mele o pere o disperso in un cucchiaino 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 radioattività 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/m² di superficie corporea o di 1 mg/kg di peso corporeo, in bambini di 2-3 mesi fino a 1 anno di età, ha comportato una esposizione di lansoprazolo comparabile a quella degli adulti.

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 insufficienza epatica lieve e molto più aumentata in pazienti con insufficienza epatica moderata e severa.

Scarsi metabolizzatori CYP2C19

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) sono stati 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

Lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, magnesio carbonato, idrossipropilcellulosa poco sostituita, idrossipropilcellulosa, ipromellosa, titanio diossido, talco, mannitolo, copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1) dispersione 30%, poliacrilato dispersione 30%, Macrogol 8000, gliceril monostearato, polisorbato 80, trietil citrato, acido citrico anidro, ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172), crosprovidone, aroma di fragola, aspartame, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

3 anni a confezione chiusa e correttamente conservata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A.

Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

LIMPIDEX 15 mg compresse orodispersibili - 14 compresse orodispersibili
A.I.C. N° 028755078

LIMPIDEX 15 mg compresse orodispersibili - 28 compresse orodispersibili
A.I.C. N° 028755080

LIMPIDEX 30 mg compresse orodispersibili - 14 compresse orodispersibili
A.I.C. N° 028755092

LIMPIDEX 30 mg compresse orodispersibili - 28 compresse orodispersibili
A.I.C. N° 028755104

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 agosto 2002

Data dell'ultimo rinnovo: novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco