

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Levant 15 mg capsule gastrorezistente

Levant 30 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Levant 15 mg capsule gastrorezistente

O capsulă gastrorezistentă conține lansoprazol 15 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Levant conține zahăr sub formă de sfere de zahăr 80,00 mg.

Levant 30 mg capsule gastrorezistente

O capsulă gastrorezistentă conține lansoprazol 30 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Levant conține zahăr sub formă de sfere de zahăr 160,00 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente.

Levant 15 mg

Capsule gastrorezistente de culoare galbenă, inscripționate cu "L15" pe cap și corp, care conțin microgranule de culoare albă sau aproape albă.

Levant 30 mg

Capsule gastrorezistente cu cap de culoare violet și corp de culoare lila pal, inscripționate cu "L30" pe cap și corp, care conțin microgranule de culoare albă sau aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul ulcerului gastric și duodenal.

Tratamentul esofagitei de reflux.

Profilaxia esofagitei de reflux.

Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*), în asociere cu tratamentul antibiotic adecvat, la pacienți cu ulcere asociate infecției cu *H. pylori*.

Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale benigne asociate tratamentului cu AINS, la pacienții care necesită tratament continuu cu AINS.

Profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS, la pacienții cu risc (vezi pct. 4.2) care necesită tratament continuu.

Boală de reflux gastroesofagian simptomatică.
Sindrom Zollinger-Ellison.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul ulcerului duodenal

Doza recomandată este de 30 mg lansoprazol o dată pe zi, timp de 2 săptămâni. La pacienții care nu sunt complet vindecați în această perioadă, tratamentul trebuie continuat cu aceeași doză, timp de alte două săptămâni.

Tratamentul ulcerului gastric

Doza recomandată este de 30 mg lansoprazol o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. În mod normal, ulcerul se vindecă în decurs de 4 săptămâni; cu toate acestea, la pacienții care nu s-au vindecat complet în acest interval de timp, tratamentul poate fi continuat cu aceeași doză, timp de alte 4 săptămâni.

Esofagită de reflux

Doza recomandată este de 30 mg lansoprazol o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. La pacienții care nu sunt complet vindecați în acest interval de timp, tratamentul poate fi continuat cu aceeași doză timp de alte 4 săptămâni.

Profilaxia esofagitei de reflux

15 mg lansoprazol o dată pe zi.

Doza poate fi crescută până la 30 mg lansoprazol pe zi, după cum este necesar.

Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori

Atunci când se selectează tratamentul de asociere adecvat, trebuie avute în vedere recomandările oficiale locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent de 7 zile, dar uneori poate dura până la 14 zile) și utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Doza recomandată de Levant este de 30 mg de două ori pe zi, timp de 7 zile, în asociere cu unul dintre următoarele antibiotice:

claritromicină 250-500 mg de două ori pe zi + amoxicilină 1 g de două ori pe zi

claritromicină 250 mg de două ori pe zi + metronidazol 400 - 500 mg de două ori pe zi

Eradicarea infecției cu *H. pylori* după administrarea claritromicinei în asociere cu Levant și cu amoxicilină sau metronidazol se obține în până la 90% din cazuri.

După șase luni de la eradicarea cu succes a infecției, riscul de reinfecție este scăzut iar recăderea este, ca urmare, puțin probabilă.

De asemenea, a fost examinată utilizarea unei scheme terapeutice care include lansoprazol 30 mg de două ori pe zi, amoxicilină 1 g de două ori pe zi și metronidazol 400 - 500 mg de două ori pe zi. S-au observat rate de eradicare a infecției mai mici atunci când s-a utilizat această asociere comparativ cu schemele terapeutice în care s-a administrat claritromicină. Acest tratament poate fi adecvat pentru pacienții la care nu se poate administra claritromicină ca parte a tratamentului de eradicare, atunci când ratele de rezistență locală la metronidazol sunt scăzute.

Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale benigne asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), la pacienții care necesită tratament continuu cu AINS

Doza recomandată este de 30 mg lansoprazol o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. La pacienții care nu sunt complet vindecați, tratamentul poate fi continuat timp de alte 4 săptămâni. Pentru pacienții cu risc sau care prezintă ulcere cu vindecare dificilă, trebuie probabil să se administreze un tratament pe o perioadă mai prelungită și/sau o doză mai mare.

Profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale determinate de AINS la pacienții cu risc (cum sunt vârsta > 65 de ani sau antecedente de ulcer gastric sau duodenal) care necesită tratament prelungit cu AINS
Doza recomandată este de 15 mg lansoprazol o dată pe zi. În cazul eșecului tratamentului, trebuie administrată o doză de 30 mg o dată pe zi.

Boală de reflux gastroesofagian simptomatică

Doza recomandată este de 15 mg sau 30 mg lansoprazol o dată pe zi.

Ameliorarea simptomelor se obține rapid.

Trebuie luată în considerare ajustarea dozei pentru fiecare pacient. Dacă simptomele nu se ameliorează în decurs de 4 săptămâni de tratament cu o doză zilnică de 30 mg, se recomandă efectuarea unor examinări suplimentare.

Sindromul Zollinger-Ellison

Doza inițială recomandată este de 60 mg lansoprazol o dată pe zi. Doza trebuie ajustată în mod individual iar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este necesar. S-au utilizat doze zilnice de până la 180 mg. Dacă doza zilnică necesară depășește 120 mg, trebuie administrată în două prize divizate.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienți cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Pacienții cu hepatopatie moderată sau severă trebuie monitorizați periodic și se recomandă o scădere cu 50% a dozei zilnice (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Vârstnici

Din cauza clearance-ului redus al lansoprazolului la vârstnici, poate fi necesară o ajustare a dozei în funcție de cerințele individuale. La vârstnici nu trebuie depășită doza zilnică de 30 mg, cu excepția cazului în care există indicații clinice care impun acest lucru.

Copii și adolescenți

Nu se recomandă administrarea Levant la copii și adolescenți, întrucât datele clinice sunt limitate (vezi și pct. 5.2). Trebuie evitat tratamentul la copiii mici cu vârsta sub un an, deoarece datele disponibile nu au demonstrat efecte benefice în tratamentul bolii de reflux gastro-esofagian.

Mod de administrare

Pentru obținerea unui efect optim, Levant trebuie administrat o dată pe zi, dimineața, cu excepția cazului în care este utilizat pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*; în acest caz, tratamentul trebuie să fie administrat de două ori pe zi, dimineața și seara.

Levant trebuie administrat cu cel puțin 30 de minute înainte de masă (vezi pct. 5.2). Capsulele trebuie înghițite întregi, cu lichid.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la lansoprazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Similar altor tratamente antiulceroase, trebuie exclusă posibilitatea unei tumori gastrice maligne atunci când se efectuează tratamentul ulcerului gastric cu lansoprazol, deoarece medicamentul poate masca simptomele și întârzia diagnosticul.

Lansoprazolul, la fel ca toți inhibitorii pompei de protoni (PPI), ar putea crește numărul de bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu lansoprazol poate duce la creșterea riscului de apariție a infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele determinate de *Salmonella*, *Campylobacter* și, în special la pacienții spitalizați, de *Clostridium difficile*.

Nu este recomandată administrarea concomitentă de lansoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția depinde de pH-ul acid gastric, cum sunt atazanavir și nelfinavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă a lansoprazolului cu inhibitori de protează HIV este inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă.

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu IPP cum este lansoprazolul timp de cel puțin trei luni, și, în cele mai multe cazuri timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagneziemie, cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot începe insidios și pot să fie trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a îmbunătățit după administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Profioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea nivelurilor de magneziu înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu IPP la pacienții pentru care se recomandă tratament prelungit sau care au tratament cu IPP și cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu diuretice).

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatică ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Levant trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatică ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Tratamentul zilnic cu medicamente care reduc cantitatea de acid gastric pe o perioadă prelungită de timp (câțiva ani) poate duce la malabsorbția cianocobalaminei (vitamina B12) cauzată de hipo- sau achlorhidrie. Deficitul de cianocobalamină trebuie luat în considerare la pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison și alte afecțiuni patologice hipersecretorii care necesită tratament pe termen lung, la persoanele cu depozite corporale reduse sau cu factori de risc pentru reducerea absorbției de vitamina B12 (cum sunt vârstnicii) cu tratament pe termen lung sau dacă sunt observate simptome clinice.

Lansoprazolul trebuie utilizat cu precauție în cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

La pacienții cu ulcere gastro-duodenale, trebuie luată în considerare posibilitatea unei infecții cu *H. pylori*.

În cazul în care lansoprazolul este administrat în asociere cu antibiotice utilizate pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, trebuie să se respecte, de asemenea, și instrucțiunile de utilizare a acestor antibiotice.

Datorită datelor limitate privind siguranța la pacienți care urmează tratament de întreținere timp de mai mult de un an, trebuie să se efectueze revizuirea periodică a tratamentului și evaluarea completă a raportului risc/beneficiu.

S-au raportat cazuri foarte rare de colită la pacienții tratați cu lansoprazol. Ca urmare, în caz de diaree severă și/sau persistentă, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

Cu excepția pacienților tratați pentru eradicarea infecției cu *H. pylori*, dacă diareea persistă, administrarea lansoprazolului trebuie întreruptă, datorită posibilității prezenței colitei microscopice cu creșterea stratului de colagen sau infiltrarea celulelor inflamatorii observate în submucoasa intestinului gros. În majoritatea cazurilor, simptomele colitei microscopice se rezolvă la întreruperea administrării lansoprazolului.

Tratamentul de prevenire a ulcerului peptic la pacienții care necesită tratament continuu cu AINS trebuie să fie limitat la pacienții cu risc crescut (de exemplu în caz de hemoragii gastro-intestinale în antecedente, perforație sau ulcer, vârstă înaintată, utilizare concomitentă a unor medicamente despre care se cunoaște faptul că măresc posibilitatea de apariție a unor reacții adverse la nivelul tractului

gastro-intestinal superior [de exemplu corticosteroizi sau anticoagulante], prezența unui factor de comorbiditate important sau administrarea prelungită a dozelor maxime recomandate de AINS).

Administrarea de inhibitori de pompă de protoni (IPP) în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste un an) poate crește moderat riscul de fractură de șold, de încheietura mâinii și de fractură a coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale indică faptul că medicamentele inhibitoare de pompă de protoni pot determina creșterea cu 10-40% a riscului de fractură. În anumite cazuri, respectiva creștere este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS.

Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Levant. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni (vezi pct. 4.8).

Datorită conținutului în zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale lansoprazolului asupra altor medicamente

Medicamente cu absorbție pH-dependentă

Lansoprazolul poate influența absorbția medicamentelor la care pH-ul gastric este decisiv pentru biodisponibilitatea orală.

Inhibitorii de protează HIV:

Nu este recomandată administrarea concomitentă de lansoprazol cu inhibitori de protează HIV pentru care absorbția depinde de pH-ul acid gastric, cum sunt atazanavir și nelfinavir, datorită reducerii semnificative a biodisponibilității acestora (vezi pct. 4.4).

Un studiu a arătat că administrarea concomitentă a lansoprazolului (60 mg o dată pe zi) în asociere cu atazanavir 400 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea substanțială a expunerii la atazanavir (o scădere de aproximativ 90% a ASC și a C_{max}).

Ketoconazol și itraconazol

Absorbția ketoconazolului și a itraconazolului de la nivelul tractului gastro-intestinal este crescută în prezența acidității gastrice. Administrarea lansoprazolului poate determina concentrații subterapeutice ale ketoconazolului și itraconazolului și, ca urmare, această asociere trebuie evitată.

Digoxină

Administrarea concomitentă de lansoprazol și digoxină poate determina creșterea concentrațiilor plasmatiche ale digoxinei. Ca urmare, concentrațiile plasmatiche ale digoxinei trebuie monitorizate și, dacă este necesar, doza de digoxină trebuie ajustată atunci când se începe și când se termină tratamentul cu lansoprazol.

Medicamente metabolizate de izoenzime ale citocromului P 450

Lansoprazolul poate crește concentrația plasmatică a medicamentelor care sunt metabolizate de către CYP 3A4. Se recomandă precauție în cazul asocierii lansoprazolului cu medicamente care sunt metabolizate de către această izoenzimă și care au un indice terapeutic restrâns.

Warfarină

Au existat raportări privind creșterea INR și a timpului de protrombină la pacienții care au primit IPP și warfarină concomitent. Creșteri ale INR și ale timpului de protrombină poate duce la sângerări anormale și chiar la deces. Pacienții tratați concomitent cu lansoprazol și warfarină pot fi monitorizați pentru creșterea valorii INR și a timpului de protrombină.

Teofilină

Lansoprazolul scade concentrația plasmatică a teofilinei, ceea ce poate diminua efectul terapeutic anticipat la administrarea dozei. Trebuie luată în considerare monitorizarea pacienților la administrarea concomitentă de lansoprazol cu teofilină.

Tacrolimus

Administrarea concomitentă cu lansoprazolul crește concentrațiile plasmatice de tacrolimus (un substrat al CYP3A și al gp P). Expunerea la lansoprazol a crescut expunerea medie la tacrolimus cu până la 81%.

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de tacrolimus atunci când se începe sau se încheie un tratament concomitent cu lansoprazol.

Medicamente transportate de către glicoproteina P

S-a observat că lansoprazolul inhibă proteina de transport, glicoproteina P (gp P) *in vitro*. Relevanța clinică a acestei observații nu este cunoscută.

Efecte ale altor medicamente asupra lansoprazolului

Medicamentele care inhibă CYP 2C19

Fluvoxamină

În cazul administrării concomitente a lansoprazolului cu fluvoxamina, un inhibitor al CYP 2C19, trebuie avută în vedere scăderea dozei: Concentrațiile plasmatice ale lansoprazolului cresc de până la 4 ori.

Medicamentele inductoare ale CYP 2C19 și CYP 3A4

Inductorii enzimatici ai CYP 2C19 și CYP 3A4, cum este rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*) pot scădea în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale lansoprazolului.

Alte medicamente

Metotrexat

Utilizarea concomitentă cu metotrexat în doze mari poate duce la creșterea și prelungirea concentrațiilor serice de metotrexat și/sau a metabolitului acestuia, ceea ce poate duce la toxicitatea metotrexatului.

Sucralfat/antiacide

Sucralfatul/antiacidele pot scădea biodisponibilitatea lansoprazolului. Prin urmare, lansoprazolul trebuie administrat la interval de cel puțin o oră după administrarea acestor medicamente.

AINS

Nu au fost demonstrate interacțiuni medicamentoase semnificative, din punct de vedere clinic, ale lansoprazolului cu antiinflamatoarele nesteroidiene, deși nu s-au efectuat studii oficiale privind interacțiunile de acest tip.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina:

Nu sunt disponibile date clinice provenite din utilizarea lansoprazolului la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la sarcină, dezvoltare embrionară sau fetală, naștere sau dezvoltare postnatală.

Ca urmare, nu se recomandă utilizarea lansoprazolului în timpul sarcinii.

Alăptarea:

Nu se cunoaște dacă lansoprazolul se excretă în laptele uman. Studiile la animale au demonstrat excreția lansoprazolului în lapte.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu lansoprazol, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu lansoprazol pentru femeie.

Fertilitate:

Nu sunt disponibile date privind efectul lansoprazolului asupra fertilității. Studiile de reproducere la șobolanii și iepurii gestanți nu au evidențiat afectări ale fertilității legate de lansoprazol.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pot să apară reacții adverse cum sunt amețeli, vertij, tulburări vizuale și somnolență (vezi pct. 4.8). În aceste condiții, capacitatea de reacție poate fi diminuată.

4.8 Reacții adverse

Frecvențele sunt definite astfel: frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Trombocitopenie, eozinofilie, leucopenie	Anaemie	Agranulocitoză, pancitopenie	
Tulburări ale sistemului imunitar				Șoc anafilactic	
Tulburări metabolice și de nutriție					Hipomagnezie mie (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice		Depresie	Insomnie, halucinații, confuzie		Halucinații vizuale
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețeli		Parestezie, vertij, neliniște, somnolență, tremor		
Tulburări oculare			Tulburări vizuale		
Tulburări gastro-intestinale	Grețură, Diaree, Gastralgie, constipație, vărsături, flatulență, xerostomie sau		Glosită, candidoză esofagiană, pancreatită, disgeuzie	Colită, stomatită	

	senzație de uscăciune a gâtului, polipi ai glandelor fundice (benigni)				
Tulburări hepatobiliare	Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice		Hepatită, icter		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Urticarie, prurit erupții cutanate tranzitorii		Peteșii, purpură alopecie, eritem polimorf, fotosensibilitate	Sindrom Stevens-Johnson necroliză epidermică toxică	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralgie, mialgie, Fractură la nivelul șoldului, articulației mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)			
Tulburări renale și ale căilor urinare			Nefrită interstițială		
Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui			Ginecomastie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Fatigabilitate	Edem	Febră, hiperhidroză, angioedem, anorexie, impotență		
Investigații diagnostice				Creșteri ale concentrațiilor plasmaticice de colesterol și trigliceride, hiponatriemie	

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu se cunosc efectele supradozajului cu lansoprazol la om (deși este posibil ca toxicitatea acută să fie scăzută) și, ca urmare, nu se pot stabili instrucțiuni privind tratamentul. Cu toate acestea, în cadrul studiilor clinice au fost utilizate doze zilnice de lansoprazol de până la 180 mg pe cale orală și de până la 90 mg pe cale intravenoasă, fără a se observa reacții adverse semnificative.

Vezi pct. 4.8 pentru simptomele posibile ale supradozajului cu lansoprazol.

În cazul suspectării unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat. Lansoprazolul nu este eliminat în mod semnificativ prin hemodializă. În cazul în care este necesar, se recomandă lavaj gastric, administrarea de cărbune activat și tratament simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: inhibitori ai pompei protonice, codul ATC: A02BC03

Lansoprazolul este un inhibitor al pompei de protoni la nivel gastric. Acesta inhibă stadiul final al formării secreției acide gastrice prin inhibarea activității ATP-azei H^+/K^+ -dependentă, de la nivelul celulelor parietale gastrice. Inhibarea este dependentă de doză și reversibilă, iar efectul se produce atât asupra secreției acide gastrice bazale, cât și asupra celei stimulate.

Lansoprazolul se concentrează în celulele parietale și devine activ în mediul acid al acestora, după care reacționează cu gruparea sulfhidril a ATP-azei H^+/K^+ -dependentă, provocând inhibarea activității acestei enzime.

Efectul asupra secreției acide gastrice:

Lansoprazolul este un inhibitor specific al pompei de protoni de la nivelul celulelor parietale. O singură doză orală de lansoprazol inhibă secreția de acid gastric stimulată de pentagastrină cu aproximativ 80%. După administrarea zilnică repetată timp de șapte zile se obține inhibarea secreției acide gastrice în proporție de aproximativ 90%. Efectul este corespunzător secreției acide gastrice bazale. O singură doză orală de lansoprazol 30 mg scade secreția bazală cu aproximativ 70% și, în consecință, simptomele pacienților sunt ameliorate încă de la prima doză. După opt zile de administrare repetată, secreția bazală este redusă cu aproximativ 85%. O ameliorare rapidă a simptomelor se obține prin administrarea zilnică a unei capsule (30 mg), majoritatea pacienților cu ulcer duodenal vindecându-se în decurs de 2 săptămâni, iar pacienții cu ulcer gastric și esofagită de reflux în decurs de 4 săptămâni de tratament. Prin scăderea acidității gastrice, lansoprazolul creează un mediu în care antibioticele adecvate pot fi eficiente împotriva *H. pylori*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Lansoprazolul este un amestec racemic format din doi enantiomeri activi care sunt biotransformați în forma activă în mediul acid de la nivelul celulelor parietale. Deoarece lansoprazolul este rapid

inactivat de către acidul gastric, se administrează pe cale orală sub formă(e) filmată(e) enterosolubilă(e) pentru absorbție sistemică.

Absorbție și distribuție

Lansoprazolul prezintă biodisponibilitate crescută (80-90%) după administrarea unei singure doze. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în decurs de 1,5 - 2,0 ore. Ingestia alimentelor întârzie absorbția lansoprazolului și scade biodisponibilitatea cu aproximativ 50%. Legarea de proteinele plasmatice este de 97%.

Metabolism și eliminare

Lansoprazolul este metabolizat în cantitate mare la nivel hepatic, iar metaboliții sunt excretați atât pe cale renală, cât și pe cale biliară. Metabolizarea lansoprazolului este, în principal, catalizată de izoenzima CYP 2C19. Izoenzima CYP 3A4 contribuie, de asemenea, la metabolizare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este cuprins între 1 - 2 ore în urma administrării unei doze unice sau a unor doze repetate la subiecți sănătoși. Nu există dovezi privind acumularea în urma administrării unor doze repetate la subiecți sănătoși. Derivații sulfonă, sulfură și 5-hidroxi- ai lansoprazolului au fost identificați în plasmă. Acești metaboliți prezintă activitate antisecretoare scăzută sau absentă.

Un studiu efectuat cu lansoprazol marcat radioactiv cu izotopul ¹⁴C a indicat faptul că aproximativ o treime din substanța administrată, marcată radioactiv, a fost excretată în urină și două treimi în materiile fecale.

Farmacocinetica la vârstnici

Clearance-ul lansoprazolului este scăzut la vârstnici, cu o creștere a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 50% până la 100%. Concentrațiile plasmatice maxime nu au fost crescute la vârstnici.

Farmacocinetica la copii și adolescenți

Evaluarea farmacocineticii la copii cu vârsta cuprinsă între 1 -17 ani a arătat o expunere similară comparativ cu adulții la doze de 15 mg pentru copiii sub 30 kg și la doze de 30 mg pentru copiii peste 30 kg. Investigarea unei doze de 17 mg/m² suprafață corporală sau 1 mg/kg greutate corporală, a dus de asemenea, la o expunere la lansoprazol a copiilor cu vârsta cuprinsă între 2-3 luni până la un an, comparabilă cu adulții.

O expunere mai mare la lansoprazol în comparație cu adulții a fost observată la copii cu vârsta de sub 2-3 luni cu ambele doze de 1,0 mg/kg și 0,5 mg/kg greutate corporală administrate în doză unică.

Farmacocinetica în insuficiența hepatică

Expunerea la lansoprazol este de două ori mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și mult mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă ai CYP 2C19

Izoenzima CYP 2C19 este supusă polimorfismului genetic iar 2-6% din populație, reprezentând metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă, este homozigotă pentru o alelă a izoenzimei CYP 2C19 mutantă și, din acest motiv, nu prezintă o enzimă funcțională CYP 2C19. Expunerea la lansoprazol este de câteva ori mai mare în cazul metabolizatorilor cu activitate enzimatică lentă comparativ cu metabolizatorii cu activitate enzimatică extensivă (MR).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, toxicitatea asupra funcției de reproducere sau genotoxicitatea.

În două studii privind carcinogenicitatea efectuate la șobolan, lansoprazolul a determinat, în funcție de doză, hiperplazia celulelor ECL de la nivel gastric și tumori carcinoide cu celule ECL asociate cu hipergastrinemie, ca urmare a inhibării secreției acide.

S-a observat, de asemenea, metaplazie intestinală, precum și hiperplazia celulelor Leydig și tumori benigne cu celulele Leydig. După 18 luni de tratament a fost observată atrofia retiniană. Această modificare nu a fost observată la maimuță, câine sau șoarece.

În studiile de carcinogenitate efectuate la șoarece, au fost observate, în mod dependent de doză, hiperplazia celulelor ECL gastrice, precum și tumori hepatice și adenoame ale *rete testis*.

Relevanța clinică a acestor date nu este cunoscută.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sfere de zahăr
Hipromeloză 3 cPs
Talc
Dioxid de titan (E 171)
Copolimer de acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30%
Macrogol 300
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Galben de chinolină (E 104) pentru concentrația de 15 mg
Oxid galben de fer (E 172) pentru concentrația de 15 mg
Azorubină (E 122) pentru concentrația de 30 mg
Indigo carmin (E132) pentru concentrația de 30 mg
Gelatină
Cerneală de inscripționare (Opacode S-1-277002 Black)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 blistere din Al-PVC-PA/Al a câte 7 capsule gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

TERAPIA S.A.
Str. Fabricii, Nr. 124, Cluj Napoca, Jud. Cluj, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Levant 15 mg capsule gastrorezistente
9554/2016/01

Levant 30 mg capsule gastrorezistente
9555/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Iunie 2006

Data reînnoirii autorizației – Decembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie, 2018