

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lansoprazol Krka 15 mg maagsapresistente capsules, hard
Lansoprazol Krka 30 mg maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 15 mg lansoprazol.
Elke capsule bevat 30 mg lansoprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke 15 mg capsule bevat 81,5 mg sucrose.
Elke 30 mg capsule bevat 161 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard.

Lansoprazol Krka 15 mg: maagsapresistente capsule van witte/roodbruine gelatine gevuld met witte tot lichtbruine of lichtroze maagsapresistente korreltjes.

Lansoprazol Krka 30 mg: maagsapresistente capsule van witte gelatine gevuld met witte tot lichtbruine of lichtroze maagsapresistente korreltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lansoprazol Krka is geïndiceerd bij volwassenen.

- Behandeling van duodenum- of maagulcus.
- Behandeling van refluxoesofagitis.
- Profylaxe van refluxoesofagitis.
- Uitroeiing van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in combinatie met de geschikte antibiotica voor de behandeling van ulcera door *H. pylori*.
- Behandeling van goedaardige maag- en duodenumulcera veroorzaakt door NSAID's bij patiënten die verder met NSAID's moeten worden behandeld.
- Preventie van maag- en duodenumulcera door NSAID's bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die verder met NSAID's moeten worden behandeld.
- Symptomatische gastro-oesofageale reflux.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voor een optimaal effect moet Lansoprazol Krka eenmaal per dag 's ochtends worden ingenomen, tenzij bij gebruik voor uitroeiing van *H. pylori*, dan wordt de behandeling tweemaal per dag gegeven,

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 1 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

éénmaal 's ochtends en éénmaal 's avonds.

Behandeling van duodenumulcus:

De aanbevolen dosering bedraagt 30 mg eenmaal per dag gedurende 2 weken. Bij patiënten die dan nog niet volledig genezen zijn, kan de behandeling in dezelfde dosering nog 2 weken worden voortgezet.

Behandeling van maagulcus:

De aanbevolen dosering bedraagt 30 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken. Gewoonlijk geneest het ulcus binnen 4 weken. Bij patiënten die dan nog niet volledig genezen zijn, kan de behandeling met dezelfde dosering nog 4 weken worden voortgezet.

Refluxoesofagitis:

De aanbevolen dosering bedraagt 30 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken. Bij patiënten die dan nog niet volledig genezen zijn, kan de behandeling met dezelfde dosering nog 4 weken worden voortgezet.

Profylaxe van refluxoesofagitis:

15 mg eenmaal per dag. Zo nodig kan de dosis worden verhoogd tot 30 mg per dag.

Uitroeiing van *Helicobacter pylori*:

Bij de keuze van de geschikte combinatiebehandeling moet rekening worden gehouden met de lokale officiële richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, de duur van de behandeling (meestal 7 dagen maar soms tot 14 dagen) en oordeelkundig antibioticagebruik.

De aanbevolen dosis bedraagt 30 mg Lansoprazol Krka tweemaal per dag gedurende 7 dagen in combinatie met een van de volgende:

- clarithromycine 250-500 mg tweemaal per dag + amoxicilline 1 g tweemaal per dag
- clarithromycine 250 mg tweemaal per dag + metronidazole 400-500 mg tweemaal per dag

Het uitroeipercentage van *H. pylori* bedraagt tot 90% als clarithromycine wordt gecombineerd met lansoprazol en amoxicilline of metronidazole.

Zes maanden na een succesvolle uitroeiingsbehandeling is het risico op herinfectie laag en terugval dus onwaarschijnlijk.

Er is ook onderzoek gedaan naar een behandeling met lansoprazol 30 mg tweemaal per dag, amoxicilline 1 g tweemaal per dag en metronidazole 400-500 mg tweemaal per dag. De uitroeipercentages waren lager bij die combinatie dan bij een behandeling die clarithromycine bevat. Ze kan geschikt zijn voor patiënten die geen clarithromycine mogen innemen als onderdeel van een uitroeiingsbehandeling, als de plaatselijke resistentie tegen metronidazole laag is.

Behandeling van benigne maag- en duodenumulcera door NSAID's bij patiënten die verder met NSAID's moeten worden behandeld:

30 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken. Bij patiënten die dan nog niet volledig genezen zijn, kan de behandeling nog 4 weken worden voortgezet. Bij risicopatiënten of patiënten met ulcera die moeilijk genezen, moet de behandeling waarschijnlijk langer duren en/of moet een hogere dosis worden gebruikt.

Preventie van maag- en duodenumulcera door NSAID's bij risicopatiënten (zoals patiënten >65 jaar of met een voorgeschiedenis van maag- of duodenumulcus) die een langdurige behandeling met NSAID's moeten krijgen:

15 mg eenmaal per dag. Als de behandeling faalt, moet de dosis van 30 mg eenmaal per dag worden

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 2 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gebruikt.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux:

De aanbevolen dosis is 15 mg of 30 mg eenmaal per dag. Er treedt snel verlichting van de symptomen op. Er moet worden overwogen om de dosis individueel aan te passen. Als de symptomen binnen 4 weken niet verdwijnen met een dosis van 30 mg per dag, is aanvullend onderzoek aanbevolen.

Syndroom van Zollinger-Ellison:

De aanbevolen startdosis bedraagt 60 mg eenmaal per dag. De dosering dient individueel te worden aangepast en de behandeling moet worden voortgezet zolang als nodig is. Sommige patiënten hebben tot 180 mg per dag gekregen. Als de dagdosis hoger is dan 120 mg, moet ze in twee giften worden toegediend.

Bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie

Het is niet nodig de dosering aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Patiënten met een matige of ernstige leverziekte moeten worden gevolgd en het verdient aanbeveling om de dagdosis met 50% te verlagen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Ouderen

Omdat lansoprazol trager wordt geëlimineerd bij ouderen kan het nodig zijn om de dosis individueel aan te passen. De dagelijkse dosis bij ouderen mag echter niet meer zijn dan 30 mg, tenzij de klinische toestand dat vereist.

Pediatrische populatie

Lansoprazol wordt niet aanbevolen bij kinderen omdat de klinische gegevens beperkt zijn (zie ook rubriek 5.2) en studies bij jonge dieren tot op heden onbekende relevantie voor de mens hebben (zie rubriek 5.3). De behandeling van kleine kinderen jonger dan 1 jaar dient vermeden te worden omdat de beschikbare gegevens geen gunstig effect op de behandeling van gastro-oesofageale reflux hebben aangetoond.

Wijze van toediening

Lansoprazol Krka moet minstens 30 minuten voor de maaltijd worden ingenomen (zie rubriek 5.2). De capsules worden in hun geheel ingeslikt met wat vloeistof. Voor patiënten die moeilijk kunnen slikken, mogen de capsules leeggemaakt worden, maar men mag niet op de korreltjes kauwen of ze pletten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maagmaligniteit

Net zoals met andere ulcusbehandelingen, moet maagkanker worden uitgesloten vooraleer een maagulcus met lansoprazol wordt behandeld. Lansoprazol kan immers de symptomen maskeren zodat de diagnose pas later wordt gesteld.

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 3 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

HIV-proteaseremmers

Gelijktijdige toediening van lansoprazol wordt afgeraden met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag, zoals atazanavir en nelfinavir, als gevolg van een aanzienlijke vermindering van hun biologische beschikbaarheid (rubriek 4.5).

Invloed op vitamine B12-absorptie

Lansoprazol, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie die langdurig worden behandeld of wanneer respectieve symptomen worden waargenomen.

Leverinsufficiëntie

Lansoprazol moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige tot ernstige leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën

Lansoprazol, zoals alle PPI's, kunnen het aantal bacteriën verhogen die normaal gesproken aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Dit kan het risico op gastro-intestinale infecties die veroorzaakt worden door bacteriën zoals *Salmonella*, *Campylobacter* en *Clostridium difficile* verhogen.

Bij patiënten met een maag- of duodenumulcus moet de mogelijkheid worden overwogen dat het ulcus wordt veroorzaakt door een *H. pylori*-infectie.

Indien lansoprazol, in combinatie met antibiotica, wordt gebruikt als uitroeiingsbehandeling voor *H.pylori*, moeten de samenvatting van de productkenmerken van deze antibiotica worden gevolgd.

Langdurige behandeling

De gegevens over de veiligheid bij patiënten die een onderhoudstherapie krijgen van meer dan een jaar, zijn beperkt. Daarom moet men bij die patiënten regelmatig de behandeling herzien en een grondige risico-batenanalyse uitvoeren.

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer zelden werden gevallen van colitis gemeld bij patiënten die lansoprazol innamen. Bij ernstige en/of aanhoudende diarree moet daarom worden overwogen om de behandeling stop te zetten.

Gelijktijdige toediening met NSAID's

De behandeling als preventie voor peptische ulcera bij patiënten die continu met NSAID's moeten worden behandeld, moet worden beperkt tot hoogrisicopatiënten (bv. patiënten met een maag-darmbloeding, perforatie of ulcus in de voorgeschiedenis, hoge leeftijd, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het risico op bijwerkingen in de hoge maag-darmtractus verhogen [zoals corticosteroïden of anticoagulantia], aanwezigheid van een ernstige comorbiditeit of langdurig gebruik van NSAID's in de maximale aanbevolen dosis).

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals lansoprazol gedurende minstens 3 maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden, maar het begin kan sluipend zijn en het kan gebeuren dat ze over het hoofd worden gezien. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en hypomagnesiëmiegeassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 4 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bij patiënten die naar verwachting langdurig zullen worden behandeld of die PPI's innemen samen met digoxine of andere geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten de gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

Botfracturen

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Die stijging zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden behandeld conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Subacute cutaneus lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Lansoprazol Krka stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Verhoogde Chromogranin A (CgA) levels kunnen interfereren met onderzoeken naar neuroendocriene tumoren. Om deze interferentie te vermijden, zou Lansoprazol Krka gestopt moeten worden minstens 5 dagen voor CgA metingen (zie rubriek 5.1). Indien de bloedconcentraties van CgA en gastrine niet genormaliseerd zijn naar de referentiewaarden in de initiële meting, moeten de metingen herhaald worden 14 dagen na het stoppen van de PPI-therapie.

Nierinsufficiëntie

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die lansoprazol innemen en kan op elk moment tijdens de behandeling met lansoprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan zich ontwikkelen tot nierfalen.

Lansoprazol dient te worden gestaakt in geval van een vermoedelijke TIN en een passende behandeling dient onmiddellijk te worden gestart.

Lansoprazol Krka bevat sucrose en natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen waarvan de absorptie pH-afhankelijk is

Lansoprazol kan de absorptie van geneesmiddelen, waarbij de zuurgraad van de maag van belang is voor biologische beschikbaarheid, belemmeren.

HIV-proteaseremmers:

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 5 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Gelijktijdige toediening van lansoprazol wordt afgeraden met HIV-proteaseremmers waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH in de maag, zoals atazanavir en nelfinavir, als gevolg van een aanzienlijke vermindering van hun biologische beschikbaarheid (rubriek 4.4).

Ketoconazole en itraconazole:

Maagzuur verhoogt de absorptie van ketoconazole en itraconazole in het maag-darmkanaal. Toediening van lansoprazol kan daardoor resulteren in subtherapeutische concentraties van ketoconazole en itraconazole. Die combinatie dient dan ook te worden vermeden.

Digoxine:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde digoxineplasmawaarden. Bij patiënten die digoxine toegediend krijgen, moeten de plasmawaarden dan ook worden gecontroleerd en moet de dosering van digoxine indien nodig worden aangepast bij het starten en stopzetten van de behandeling met lansoprazol.

Methotrexaat:

Gelijktijdig gebruik van hoge dosis methotrexaat kan de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metaboliet verhogen en verlengen, wat kan leiden tot methotrexaat toxiciteit. Daarom is het mogelijk dat in een setting waar hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, de tijdelijke intrekking van lansoprazol moet worden overwogen.

Warfarine:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol 60 mg en warfarine had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine of INR. Een verhoogde INR en protrombinetijd werden echter gemeld bij patiënten die PPI's en warfarine gelijktijdig ontvangen. Een verhoogde INR en protrombinetijd kunnen leiden tot abnormale bloedingen en zelfs tot de dood. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met lansoprazol en warfarine moeten mogelijk worden gevolgd op verhoging van INR en protrombinetijd, vooral bij het opstarten of beëindigen van gelijktijdige behandeling.

Geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450

Lansoprazol kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van lansoprazol en geneesmiddelen die door dat enzym worden gemetaboliseerd en een nauwe therapeutische index hebben.

Theofylline:

Lansoprazol verlaagt de plasmaconcentraties van theofylline, waardoor het verwachte klinische effect van de dosis kan verminderen. Patiëntmonitoring is nodig bij gelijktijdige toediening van lansoprazol met theofylline.

Tacrolimus:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A- en P-gp-substraat). Toediening van lansoprazol veroorzaakt een verhoging tot 81% van de gemiddelde blootstelling aan tacrolimus. Het is raadzaam de plasmaconcentraties van tacrolimus te monitoren als een behandeling met lansoprazol wordt gestart of stopgezet.

Geneesmiddelen die worden getransporteerd door het P-glycoproteïne

Er werd aangetoond dat lansoprazol het transportproteïne P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische betekenis daarvan is onbekend.

De effecten van andere geneesmiddelen op lansoprazol

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 6 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Fluvoxamine

Er moet worden overwogen om de dosis te verminderen als lansoprazol samen wordt toegediend met de CYP2C19-remmer fluvoxamine. De plasmaconcentraties van lansoprazol kunnen tot 4-maal stijgen.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 induceren

Enzyminductoren die een invloed uitoefenen op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol aanzienlijk verminderen.

Andere

Sucralfaat/antacida

Sucralfaat/antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom moet lansoprazol minstens 1 uur na inname van die geneesmiddelen worden ingenomen.

Het is niet bewezen dat er klinisch significante interacties bestaan tussen lansoprazol en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen, maar er zijn geen formele interactiestudies uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lansoprazol bij zwangere vrouwen. In dierproeven werden geen directe of indirecte aanwijzingen gevonden van schadelijke effecten op de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de arbeid of de postnatale ontwikkeling.

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van lansoprazol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lansoprazol bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. Dierstudies hebben aangetoond dat lansoprazol in de melk wordt uitgescheiden.

Als een beslissing moet worden genomen over het al dan niet voortzetten van borstvoeding of het al dan niet voortzetten van een behandeling met lansoprazol, moet rekening worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor de baby en de voordelen van behandeling met lansoprazol voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens bij de mens beschikbaar over de effecten van lansoprazol op de vruchtbaarheid. Bij ratten werd de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid niet beïnvloed door lansoprazol.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen zoals duizeligheid, vertigo, gezichtsstoornissen en slaperigheid kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Onder deze omstandigheden kan het reactievermogen dalen.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequentie van voorkomen worden gedefinieerd als vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1.000, < 1/100); zelden (> 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 7 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

gegevens niet worden bepaald). Voor alle bijwerkingen die zijn gemeld tijdens post marketingervaring, is het niet mogelijk om een bijwerkingsfrequentie toe te passen en daarom worden ze vermeld met een frequentie "niet bekend". Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Fequentie	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Systeem/ orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen		Trombocytopenie*, eosinofilie, leukopenie*	Anemie	Agranulocytose*, pancytopenie*	
Immuunsysteem- aandoeningen				Anafylactische shock*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyponatriëmie	Hypomagnesiëmie*, hypocalciëmie* en hypokaliëmie*
Psychische stoornissen		Depressie	Insomnia, hallucinaties, verwardheid		Visuele hallucinaties
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid		Onrust, vertigo, paresthesieën, slaperigheid, tremor		
Oogaandoeningen			gezichtsstoornissen		
Maag-darmstelsel- aandoeningen	Nausea, diarree, maagpijn, constipatie, braken, flatulentie, droge mond of keel, maagpoliepen (benigne)		Glossitis, oesofageale candidiasis, pancreatitis, smaakstoornissen	Colitis*, stomatitis	
Lever- en galaandoeningen	Stijging van de leverenzymen		Hepatitis, geelzucht		
Huid- en onderhuid-	Urticaria,		Petechiën,	Syndroom	Subacute

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

aandoeningen	jeuk, rash		purpura, alopecia, erythema multiforme, lichtgevoeligheid	van Stevens-Johnson*, toxische epidermale necrolyse*	cutane lupus erythematosus* (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spier- en gewrichtspijn, heup-, pols- of wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)			
Nier- en urineweg-aandoeningen			Tubulointerstiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen).		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen			Gynaecomastie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Oedeem	Koorts, hyperhidrosis, angio-oedeem, anorexia, impotentie		
Onderzoeken				Toename van cholesterol en triglyceridewaarden	

* Postmarketing-evenementen

Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kunnen gerelateerd worden aan het optreden van hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering van lansoprazol bij mensen zijn niet bekend (hoewel de acute

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 9 of 13
--------------------	------------	--------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

toxiciteit laag blijkt te zijn) en daarom kunnen geen instructies voor behandeling worden gegeven. Desondanks werden in klinische studies dagdoses tot 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg lansoprazol intraveneus toegediend zonder significante bijwerkingen.

Gelieve rubriek 4.8 te raadplegen voor mogelijke symptomen van een overdosering met lansoprazole. Bij vermoeden van een overdosis moet de patiënt worden bewaakt. Lansoprazol wordt niet goed geëlimineerd door hemodialyse. Indien nodig worden maaglediging, toediening van actieve kool en symptomatische therapie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmers, ATC-code: A02BC03.

Lansoprazol remt de maagprotonpomp. Het remt het eindstadium van het proces van maagzuurvorming via een effect op de werking van het H⁺/K⁺-ATPase-enzym in de pariëtale cellen van de maag. De remming is dosisafhankelijk en reversibel. Lansoprazol remt zowel de basale maagzuursecretie als de secretie na stimulatie. Lansoprazol hoopt zich op in de pariëtale cellen, wordt geactiveerd in hun zure omgeving, waarna het reageert met de sulfhydrylgroep van het H⁺/K⁺-ATPase waardoor de enzymactiviteit geremd wordt.

Effect op maagzuursecretie

Lansoprazol is een specifieke remmer van de protonpomp van de pariëtale cellen. Een enkele orale dosis van lansoprazol remt de door pentagastrine gestimuleerde maagzuursecretie met ongeveer 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende 7 dagen wordt de zuursecretie met 90% geremd. Het effect op de basale maagzuursecretie is vergelijkbaar. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de secretie van maagzuur met 70%. De symptomen van de patiënt zullen dus al na de eerste dosis verminderen. Na herhaalde toediening gedurende 8 dagen bedraagt de vermindering ongeveer 85%. Een snelle vermindering van de symptomen wordt bereikt met 30 mg per dag, en de meeste patiënten met een duodenumulcus genezen binnen 2 weken; patiënten met een maagulcus en refluxoesofagitis binnen 4 weken. Lansoprazol vermindert de zuurtegraad van de maag en creëert zo een omgeving waarin de geschikte antibiotica actief kunnen zijn tegen *H. pylori*.

Gedurende de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen zal het serum gastrine verhogen omwille van de verlaagde zuursecretie. Ook CgA verhoogt omwille van de gedaalde aciditeit van de maag. Deze verhoging van CgA kan interfereren met onderzoeken naar neuroendocriene tumoren. Er is reeds beschikbaar en gepubliceerd bewijs dat protonpompinhibitoren moeten gestopt worden tussen de 5 dagen en 2 weken voor CgA metingen. Dit is om de verhoogde CgA concentraties in het bloed te laten dalen naar de referentiewaarden na PPI-behandeling.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lansoprazol is een racemisch mengsel van twee actieve enantiomeren die in de actieve vorm worden omgezet in het zure milieu van de pariëtale cellen. Omdat lansoprazol snel wordt geïnactiveerd door maagzuur, wordt het peroraal toegediend in (een) maagsapresistente vorm(en) voor systemische resorptie.

Absorptie en distributie

Lansoprazol vertoont een hoge (80-90%) biologische beschikbaarheid na toediening van een enkele dosis. De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5-2 uur. Voedsel vertraagt de absorptie van

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 10 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met ongeveer 50 %. Lansoprazol bindt voor 97 % aan proteïnen in het plasma.

Biotransformatie en eliminatie

Lansoprazol wordt uitgebreid gemetaboliseerd door de lever en de metabolieten worden zowel via de nieren als via de gal uitgescheiden. De metabolisatie van lansoprazol wordt vooral gekatalyseerd door het CYP2C19-enzym. Het CYP3A4-enzym draagt ook bij tot de metabolisatie. Bij gezonde vrijwilligers bedraagt de plasma eliminatiehalfwaardetijd 1 à 2 uur na een enkele dosis of na meervoudige doses. Er zijn geen aanwijzingen voor accumulatie na meervoudige doses bij gezonde vrijwilligers. Sulfon-, sulfide- en 5-hydroxyderivaten van lansoprazol zijn geïdentificeerd in het plasma. Die metabolieten hebben nauwelijks of geen secretieremmende werking.

In een studie met ¹⁴C-gemerkt lansoprazol werd aangetoond dat ongeveer een derde van de toegediende straling in de urine werd uitgescheiden en twee derde in de feces.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

De klaring van lansoprazol neemt af bij ouderen, de eliminatiehalfwaardetijd stijgt met ongeveer 50 tot 100%. De piekplasmawaarden waren niet toegenomen bij ouderen.

Pediatrische populatie

Uit onderzoek naar de farmacokinetiek bij kinderen van 1-17 jaar oud is gebleken dat de blootstelling vergelijkbaar was als die bij volwassenen bij doses van 15 mg voor kinderen van minder dan 30 kg en doses van 30 mg voor kinderen die meer dan 30 kg wegen.

Onderzoek met een dosis van 17 mg/m² lichaamsoppervlakte of 1 mg/kg lichaamsgewicht bij kinderen van 2-3 maanden tot een jaar oud resulteerde ook in een blootstelling aan lansoprazole die vergelijkbaar was met die bij volwassenen.

Bij kinderen jonger dan 2-3 maanden die een enkele dosis kregen van 1,0 en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht was de blootstelling hoger dan die bij volwassenen.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol is dubbel zo hoog bij patiënten met een lichte leverinsufficiëntie en nog veel meer verhoogd bij patiënten met matige en ernstige leverinsufficiëntie.

Patiënten die CYP2C19 traag metaboliseren

Voor CYP2C19 bestaat er een genetisch polymorfisme en 2-6 % van de bevolking (trage metaboliseerders genoemd), zijn homozygoot voor een mutatie van het CYP2C19-allel en hebben daardoor geen functioneel CYP2C19-enzym. De blootstelling aan lansoprazol is bij die patiënten meerdere malen hoger dan bij snelle metaboliseerders.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, toxiciteit voor het voortplantingsapparaat en genotoxiciteit.

In twee carcinogeniciteitsstudies bij ratten veroorzaakte lansoprazol een dosisgebonden hyperplasie van de ECL-cellen van de maag en ECL-celcarcinoïden met hypergastrinemie door remming van de zuursecretie.

Intestinale metaplasie werd ook waargenomen, evenals hyperplasie van de Leydigcellen en

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 11 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

goedaardige Leydigceltumoren. Na 18 maanden behandeling werd netvliesatrofie waargenomen. Dat werd niet gezien bij apen, honden of muizen.

In carcinogeniciteitsstudies bij muizen werden een dosisgebonden hyperplasie van de ECL-cellen van de maag, levertumoren en adenomen van het rete testis waargenomen.

De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Studies bij jonge dieren:

Studies bij jonge ratten (8 weken durend onderzoek, 6 weken toxicokinetische dosistitratie onderzoek ontwikkelingsgevoeligheidsstudie), die betrekking hebben op pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar, hebben een verhoogde incidentie van verdikking van de hartklep aangetoond. De bevindingen keerden terug of neigden naar omkeerbaarheid na een medicatievrij herstelperiode van 4 weken. Juvenile ratten jonger dan postnatale dag 21 (leeftijd vergelijkbaar met ongeveer 2 jaar bij mensen) waren gevoeliger voor de ontwikkeling van hartklepverdikking. De veiligheidsmarge voor de verwachte blootstelling bij de mens ligt tussen 3 en 6 maal de blootstelling in juvenile studies op basis van de AUC op het niet-waargenomen effect-niveau (NOEL) (8 weken durend onderzoek, 6 weken durende toxicokinetische dosistitratie studie) of laagst waargenomen effectniveau (LOEL) (onderzoek naar ontwikkelingsgevoeligheid).

De relevantie van deze bevindingen voor pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar is onbekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Suikerkorrels (sucrose en maiszetmeel)
Povidone
Dinatriumfosfaatdihydraat
Natriumlaurylsulfaat
Metacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1)-dispersie 30%
Talk
Macrogol
Titaandioxide (E171)
Polysorbaat 80

Omhuvel capsule

Lichaam: gelatine, titaandioxide (E171)
Dop: gelatine, rood ijzeroxide (E172) - *alleen in 15 mg*, titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

De houdbaarheid na eerste opening van de fles bedraagt 4 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisters:

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 12 of 13
--------------------	------------	---------------

1.3.1	Lansoprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Containers:

Bewaren beneden 25 °C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking. Houd de container (fles) goed gesloten, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een polyethyleen (HDPE) plastic fles met een polypropyleendop.

De container met 98 capsules bevat één silicagel-droogmiddelcapsule.

Verpakkingen: 14, 28, 56 en 98 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Een blisterverpakking (laminaat OPA/Al/PVC//Al).

Verpakkingen: 7*, 14, 28, 49, 56 en 98 capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

* *alleen voor 30 mg*

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenië

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lansoprazol Krka 15 mg BE279711 (blisterverpakking)

Lansoprazol Krka 15 mg BE279727 (fles)

Lansoprazol Krka 30 mg BE279736 (blisterverpakking)

Lansoprazol Krka 30 mg BE279745 (fles)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/01/2006

Datum van laatste verlenging: 01/11/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

10/2023

PI_Text054960 1	- Updated:	Page 13 of 13
--------------------	------------	---------------