

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Dakar 15 mg , Maagsapresistente capsule, hard

Dakar 30 mg , Maagsapresistente capsule, 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 29,9 mg saccharose

Elke 30 mg capsule bevat 59,8 mg saccharose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Dakar 15 mg: blauwe/oranje capsules. Elke capsule bevat Maagsapresistent granulaat.

Dakar 30 mg: witte/oranje capsules. Elke capsule bevat Maagsapresistent granulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Dakar is geïndiceerd bij volwassenen.

- Behandeling van maag- en darmzweren
- Behandeling van brandend maagzuur (reflux oesophagitis)
- Profylaxe van reflux oesophagitis
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tegelijkertijd met de juiste antibiotische therapie voor behandeling van maagzweren die in verband staan met *H. pylori*
- Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige en maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die een voortgezette behandeling nodig hebben
- Symptomatische gastro-oesofageaal reflux
- Zollinger-Ellison syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Behandeling van darmzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 2 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens 2 weken voortgezet met dezelfde dosering.

Behandeling van maagzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Maagzweren genezen doorgaans binnen 4 weken, maar voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens 4 weken voortgezet met dezelfde dosering.

Reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd kan de behandeling gedurende nog eens 4 weken voortgezet worden met dezelfde dosering.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

Eén keer per dag 15 mg. De dosering kan verhoogd worden tot 30 mg per dag indien nodig.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*:

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie moet er rekening gehouden worden met officiële lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële weerstand, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële agentia.

De aanbevolen dosering is 30 mg Dakar twee keer per dag gedurende 7 dagen in combinatie met één van de volgende:

Twee keer per dag claritromycine 250-500 mg + twee keer per dag amoxicilline 1 g

Twee keer per dag claritromycine 250 mg + twee keer per dag metronidazol 400-500 mg

Eradicatie van *H. pylori* tot 90% wordt bereikt indien claritromycine gecombineerd wordt met Dakar en amoxicilline of metronidazol.

Zes maanden na een succesvolle behandeling is het risico van herinfectie gering en daarom is het onwaarschijnlijk dat er een terugslag zou zijn.

Het gebruik van een kuur inclusief twee keer per dag 30 mg lansoprazol, twee keer per dag 1 g amoxicilline en twee keer per dag 400-500 mg metronidazol is ook bestudeerd. Lagere eradicatorpercentages resulteerden uit het gebruik van deze combinatie in plaats van kuren waarbij claritromycine gemoeid was. Dit kan geschikt zijn voor mensen die geen claritromycine kunnen nemen als onderdeel van een eradicatorbehandeling, wanneer de lokale weerstand tegen metronidazol laag is.

Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 30 mg gedurende 4 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn na deze tijd, kan de behandeling voortgezet worden voor nog eens 4 weken. Voor risicopatiënten of patiënten met zweren die moeilijk genezen, moet waarschijnlijk een langere behandelingsperiode en/of een hogere dosering aangehouden worden.

Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (bijvoorbeeld door leeftijd > 65 of een geschiedenis van maag- of darmzweren) die een verlengde NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 15 mg. Indien de behandeling niet aanslaat, moet er één keer per dag een dosering van 30 mg genomen worden.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux:

De aanbevolen dosering is 15 mg of 30 mg per dag. De verlichting van symptomen wordt snel bemerkt. Een individuele aanpassing van de dosering kan overwogen worden. Indien de symptomen bij een dagelijkse dosering van 30 mg niet binnen 4 weken minder worden, worden verdere onderzoeken aanbevolen.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen initiële dosering is 60 mg per dag. De dosering dient individueel aangepast te worden en de behandeling dient voortgezet te worden voor zolang dat nodig is. Dagelijkse doseringen van tot 180 mg zijn gebruikt. Indien de vereiste dagelijkse dosering meer dan 120 mg is, dient dit in twee afzonderlijke doseringen toegediend te worden.

Andere bijzondere populaties

Nierinsufficiëntie:

Het is niet nodig om de dosering aan te passen voor patiënten met een beperkte nierfunctie.

Leverinsufficiëntie:

Patiënten met een gemiddelde tot ernstige leveraandoening moeten onder regelmatig toezicht gesteld worden en er wordt een vermindering van 50% van de dagelijkse dosering aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen:

Door een verminderde klaring van lansoprazol bij ouderen, kan het nodig zijn dat de dosering aangepast wordt op basis van de individuele vereisten. Een dagelijkse dosering van 30 mg mag niet overschreden worden bij ouderen, tenzij er dwingende klinische indicaties zijn.

Pediatrische patiënten:

Het gebruik van Dakar wordt niet aanbevolen bij kinderen, aangezien de klinische gegevens beperkt zijn (zie 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 moet vermeden worden, omdat de beschikbare gegevens geen gunstige effecten toonden bij de behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte.

Wijze van toediening

Voor een optimale werking dient Dakar één keer per dag 's morgens ingenomen te worden, tenzij het geneesmiddel gebruikt wordt voor de eradicaatie van *H. pylori* waarvoor Dakar twee keer per dag ingenomen dient te worden, één keer 's morgens en één keer 's avonds. Dakar moet ten minste 30 minuten voor de maaltijd ingenomen worden (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met water.

Voor patiënten die moeilijkheden hebben bij het slikken: volgens studies en de klinische praktijk kunnen de capsules geopend worden en kunnen de korreltjes vermengd worden met een kleine hoeveelheid water of appel- of tomatensap of kunnen de korreltjes op een kleine hoeveelheid zacht voedsel (bijv. yoghurt of appelmoes) gestrooid worden om de toediening te vergemakkelijken. De capsules kunnen ook geopend worden om de korreltjes te vermengen met 40 ml appelsap voor toediening via een nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2). Nadat het geneesmiddel vermengd is, dient dit onmiddellijk toegediend te worden.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Maagmaligniteit

Zoals ook bij andere behandelingen tegen maag- of darmzweren, moet de mogelijkheid van een kwaadaardige maagtumor uitgesloten worden bij de behandeling van een maagzweer met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

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).

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie werd zelden gemeld bij patiënten die gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, behandeld werden met protonpompremmers (PPIs) zoals lansoprazol. Ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden maar ze kunnen insidieus beginnen en onopgemerkt blijven. Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en hypomagnesiëmie-geassocieerde hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na toediening van magnesium en stopzetting van het PPI.

Bij patiënten die een langdurige behandeling moeten krijgen of behandeld worden met PPI in combinatie met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten professionele zorgverstrekkers overwegen om de magnesiumspiegels te bepalen voor het begin van de behandeling met PPI en regelmatig tijdens de behandeling.

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 dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 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 die last hebben van maag- en darmzweren moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van *H. pylori*-infectie als een etiologische factor.

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

Langdurige behandeling

Aangezien er in beperkte mate informatie is voor patiënten die gedurende meer dan één jaar behandeld worden door middel van een voortgezette toediening, zouden op regelmatige basis herzieningen van de behandeling en een grondige beoordeling van de risico's en voordelen van de behandeling uitgevoerd moeten worden bij deze patiënten.

Maagdarmstelselaandoeningen

Gevalen van colitis zijn zeer zeldzaam bij patiënten die lansoprazol gebruiken. Daarom dient, ingeval van ernstige en/of aanhoudende diarree, overwogen worden de behandeling stop te zetten.

Gelijktijdige toediening met NSAID's

De behandeling voor de preventie van peptische zweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben, moet beperkt blijven tot patiënten die een groot risico daarop hebben (bijvoorbeeld vroegere gastro-intestinale bloedingen, perforatie of zweer, gevorderde leeftijd, samengaan gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat deze de waarschijnlijkheid van gastro-intestinale negatieve effecten verhogen [bijv. bijniersteroiden of antistollingsmiddelen], de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeit of het verlengde gebruik van de maximaal aanbevolen doseringen NSAID).

Botfracturen

Protonpompremmers, in het bijzonder als ze in hoge dosissen en langdurig (>1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelfracturen licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observationele studies suggereren dat sommige protonpompremmers het globaal risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging kan te wijten zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico op osteoporose hebben, moeten behandeld worden conform de huidige klinische richtlijnen en moeten een adequaat aanbod aan vitamine D en calcium krijgen.

Ernstige cutane bijwerkingen

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), waaronder het Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn gemeld in verband met lansoprazol met een frequentie 'niet bekend' (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven moeten patiënten worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Indien zich tekenen en symptomen voordoen die op deze reacties wijzen, moet lansoprazol onmiddellijk worden gestopt en moet een alternatieve behandeling worden overwogen.

Subacute cutane 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 laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Dakar stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Nierfunctiestoornis

Er is acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) waargenomen bij patiënten die lansoprazol krijgen. Dit kan zich op elk willekeurig moment voordoen tijdens de behandeling met lansoprazol (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan zich ontwikkelen tot nierfalen.

Lansoprazol moet worden stopgezet indien TIN wordt vermoed en er moet onmiddellijk worden gestart met de toepasselijke behandeling.

Interferentie met laboratoriumonderzoeken

Een verhoogd gehalte aan chromogranine A (CgA) kan het opsporen van neuro-endocriene tumoren beïnvloeden. Om deze beïnvloeding te vermijden, moet de behandeling met Dakar ten minste 5 dagen voorafgaand aan CgA-metingen worden stopgezet (zie rubriek 5.1). Als de gehalten aan CgA en gastrine na de eerste meting niet opnieuw naar het referentiebereik zijn gedaald, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Dakar bevat sacharose

Aangezien Dakar saccharose bevat, dienen patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie

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

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 4.4).

Ketoconazol en itraconazol

De absorptie van ketoconazol en itraconazol van het spijsverteringskanaal wordt versterkt door de aanwezigheid van maagzuur. De toediening van lansoprazol kan leiden tot subtherapeutische concentraties ketoconazol en itraconazol en de combinatie zou vermeden moeten worden.

Digoxine

De gecombineerde toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde digoxine plasmaniveaus. De plasmaniveaus van digoxine moeten daarom gecontroleerd en bewaakt worden en de dosering digoxine moet aangepast worden indien nodig bij het begin en het einde van een behandeling met lansoprazol.

Methotrexaat

Gelijktijdig gebruik van hoge dosis methotrexaat kan de serumspiegels van methotrexaat en/of zijn metabooliet 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 gemetaboliseerd door P450-enzymen

Lansoprazol kan de plasmaconcentraties verhogen van medicijnen die door CYP3A4 gemetaboliseerd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van lansoprazol met medicijnen die door dit enzym gemetaboliseerd worden en een nauwe therapeutisch breedte hebben.

Theofylline

Lansoprazol vermindert de plasmaconcentraties van theofylline, waardoor de verwachte klinische uitwerking bij de gegeven dosering verminderd zou kunnen worden. Patientmonitoring is nodig bij gelijktijdige toediening van lansoprazol met theofylline.

Tacrolimus

De gecombineerde toediening met lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Blootstelling aan lansoprazol verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met tot 81%. Aanbevolen wordt de plasmaconcentraties van tacrolimus te controleren aan het begin of eind van een gelijktijdige behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen getransporteerd door P-glycoproteïne

Het is waargenomen dat lansoprazol het transportproteïne, P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Effect van andere medicijnen op lansoprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Fluvoxamine:

Er kan overwogen worden de dosering te verminderen wanneer lansoprazol gecombineerd wordt met de CYP2C19-remmer fluvoxamine. De plasmaconcentraties van lansoprazol stijgen tot het viervoudige.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 stimuleren

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

Overige

Sucralfaat/Antaciden:

Sucralfaat/Antaciden kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom zou lansoprazol ten minste 1 uur na inname van deze medicijnen ingenomen moeten worden.

Er zijn geen klinisch belangrijke interacties van lansoprazol met niet-steroïde ontstekingsremmende middelen aangetoond, hoewel er ook geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lansoprazol bij zwangere vrouwen. Uit onderzoeken met dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke gevolgen met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

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

Borstvoeding:

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

Bij de beslissing of borstvoeding voortgezet moet worden of niet of de behandeling met lansoprazol voortgezet moet worden of niet, moet er rekening gehouden worden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de lansoprazolbehandeling voor de vrouw.

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 kunnen zich voordoen, zoals duizeligheid, visuele stoornissen en slaperigheid (zie rubriek 4.8). Onder deze condities kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zeldzaam ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zeldzaam ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Voor alle bijwerkingen die zijn gemeld tijdens post-marketingervaring, is het niet mogelijk om een bijwerkingfrequentie toe te passen en daarom worden ze vermeld met een frequentie "niet bekend". Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Frequentie	Vaak	Soms	Zeldzaam	Ze ze zeldzaam	Niet bekend
Systeem/orgaanklasse					
Bloed- en lymfestelselstoornissen		Trombocytopenie*, eosinofilie, leukopenie*	Anemie	Agranulocytosis*, Pancytopenie*	
Immuunsysteem-aandoeningen				Anafylactische shock*	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen					Hyponatriëmie*, Hypomagnesiëmie*, hypocalciëmie*, □ en hypokaliëmie*
Psychiatrische stoornissen		Depressie	Slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid		Visuele hallucinaties
Stoornissen aan het zenuwstelsel	Hoofdpijn, duizeligheid		Rusteloosheid, vertigo, paresthesie,		

			slaperigheid, rillingen		
Oogstoornissen			Visuele stoornissen		
Gastro-intestinale stoornissen	Misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, winderigheid, droge mond of keel, fundic gland poliepen (benigne)		Glossitis, candidiasis van de oesophagus, pancreatitis, smaakstoornissen	Colitis*, stomatitis	
Hepatobiliaire stoornissen	Verhoging van leverenzymniv eau		Hepatitis, geelzucht		
Stoornissen van de huid en het subcutaan weefsel	Netelroos, jeuk, uitslag		Petechie, purpura, haaruitval, erythema multiforme, fotosensibiliteit	Steven- Johnson syndroom*, toxisch epidermaal necrosis*	Subacute cutane lupus erythematosus* (zie rubriek 4.4.) en geneesmiddelenreac tie met eosinofilie en systemische symptomen
Stoornissen van spieren, pezen en botten en van het bindweefsel		Artralgie, myalgie, heup-, pols- of wervelfractuur (zie rubriek 4.4)			
Nier- en urinstoornissen			Tubulo- interstitiële nephritis (met mogelijke ontwikkeling tot nierfalen)		
Stoornissen van het voorplantings-systeem en borsten			Gynaecomastie		
Algemene stoornissen en voorwaarden voor de plaats van toediening	Vermoeidheid	Oedeem	Koorts, hyperhidrosis, angio-oedeem, anorexia, impotentie		
Onderzoeken				Verhoging van cholesterol- en triglyceridew aarden, hyponatremi e	

* Bijwerkingen die zijn waargenomen na de goedkeuring van dexlansoprazol (aangezien deze reacties vrijwillig worden gemeld door een populatie van onbekende grootte, kan de frequentie met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

□ 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:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – 1000 Brussel Madou – Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg.be

Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering van lansoprazol bij mensen zijn niet bekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en derhalve kunnen er geen aanwijzingen voor de behandeling gegeven worden. Echter dagelijkse doseringen van tot 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg lansoprazol intraveneus zijn toegediend tijdens onderzoeken zonder enige bijwerkingen.

Zie rubriek 4.8 voor mogelijke symptomen van een overdosering van lansoprazol.

Ingeval er een overdosering wordt vermoed, dient de patiënt gemonitord te worden. Lansoprazol wordt niet significant verwijderd door haemodialyse. Indien nodig worden het leegmaken van de maag, actieve kool- en symptomatische therapie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC03

Lansoprazol is een protonpompremmer. Het vermindert de laatste fase van maagzuurproductie door de activiteit van H^+/K^+ ATPase van de pariëtale cellen in de maag te remmen. De remmende werking is dosisafhankelijk en reversibel. Het effect is van toepassing op zowel de basale als gestimuleerde maagzuursecretie. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in de zure omgeving, waarop het reageert met de sulfydrylgroep van H^+/K^+ ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Effect op de maagzuursecretie:

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale celprotonpomp. Een enkele orale dosis van 30 mg lansoprazol remt de pentagastrinegestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt. Het effect op de basale maagzuursecretie is vergelijkbaar. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ca. 70%. De symptomen van de patiënt worden dan ook direct vanaf de eerste dosis verlicht. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende acht dagen is de maagzuursecretie met ongeveer 85% verminderd. Door dagelijkse toediening van een capsule (30 mg) wordt een snelle verlichting van de symptomen verkregen. De meeste patiënten met ulcus duodeni herstellen binnen twee weken, patiënten met een maagzweer of reflex-oesophagitis binnen vier weken. Lansoprazol vermindert de zuurgraad in de maag, waardoor antibiotica kunnen worden ingezet voor de eradicatie van *H. pylori*.

Tijdens een behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt het serumgastrine toe als reactie op de verlaagde zuurafscheiding. CgA neemt ook toe als gevolg van de verminderde zuurgraad van de maag. Het verhoogde gehalte aan CgA kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren.

Beschikbaar gepubliceerd bewijs duidt erop dat protonpompremmers tussen de 5 dagen en 2 weken voorafgaand aan de CgA-metingen moeten worden stopgezet. Op die manier kan het CgA-gehalte dat na een PPR-behandeling mogelijk foutief is verhoogd weer dalen naar het referentiebereik.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lansoprazol is een racemisch mengsel van twee actieve optische isomeren die worden getransformeerd in de actieve vorm in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Omdat lansoprazol snel wordt geïnactiveerd door maagzuur, wordt het oraal toegediend in volledig gecoate vorm(en) voor systeemabsorptie.

Absorptie en distributie

De biologische beschikbaarheid na een enkele dosis Lansoprazol is hoog (80-90%). De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5 tot twee uur. De inname van voedsel verlaagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met ca. 50%. De plasma-eiwitbinding is 97%.

Uit onderzoek is gebleken dat granules uit geopende capsules eenzelfde biologische beschikbaarheid hebben als de intacte capsule indien deze worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid sinaasappelsap, appelsap of tomatensap, gemengd met een eetlepel appel- of perenmoes, of een eetlepel yoghurt, pudding of kwark. Ook granules gesuspenderd in appelsap en toegediend via een maagsonde hebben eenzelfde biologische beschikbaarheid.

Biotransformatie en eliminatie

Lansoprazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever en de metaboliëten worden zowel langs renale als biliaire weg uitgescheiden. Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk gekatalyseerd door het enzym CYP2C19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd in een gezonde patiënt is 1 tot 2 uur na een enkele of meerdere doses. Er is geen bewijs van accumulatie na meerdere doses in gezonde patiënten. Sulfoon, sulfide en 5-hydroxyl-derivaten van lansoprazol zijn geïdentificeerd in plasma. Deze metaboliëten hebben nauwelijks tot geen antisecretoire activiteit.

Uit een studie met ¹⁴C-gelabeld lansoprazol is gebleken dat ongeveer eenderde van de toegediende radioactieve stof werd uitgescheiden in de urine en tweederde in de feces.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

De eliminatie van lansoprazol bij ouderen is vertraagd. De eliminatiehalfwaardetijd neemt bij deze patiënten met ongeveer 50% tot 100% toe. De piekplasmaconcentraties in oudere patiënten waren niet verhoogd.

Pediatrische patiënten

Uit de evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen in kinderen van 1-17 jaar bleek een vergelijkbare blootstelling als bij volwassenen bij doses van 15 mg voor kinderen lichter dan 30 kg en van 30 mg voor kinderen zwaarder dan 30 kg. Bij onderzoek naar een dosis van 17 mg/m² lichaamsoppervlak of 1 mg/kg lichaamsgewicht bleek de blootstelling aan lansoprazol in kinderen van 2 à 3 maanden tot een jaar vergelijkbaar te zijn met die in volwassenen.

Een hogere blootstelling aan lansoprazol, bij doses van 1,0 mg/kg en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele dosis, is waargenomen bij zuigelingen onder 2-3 maanden in vergelijking met volwassenen.

Leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol verdubbelt in patiënten met lichte leverinsufficiëntie, en is nog hoger in patiënten met matige tot zware leverinsufficiëntie.

Slechte CYP2C19-metabolisatie

CYP2C19 is onderworpen aan genetisch polymorfisme en 2-6% van de bevolking, poor metabolisers (PM's) genoemd, is homozygoot voor een mutant CYP2C19-allel, en heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. De blootstelling van lansoprazol is vele malen hoger in PM's dan in extensive metabolisers (EM's).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet klinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee onderzoeken naar carcinogeniteit in ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie en ECL-celcarcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van zuursecretie. Ook werden intestinale metaplasie, Leydig-cel hyperplasie en goedaardige Leydig-celtumoren vastgesteld. Na een behandeling van 18 maanden werd retinale atrofie vastgesteld. Dit kwam niet voor bij apen, honden of muizen.

Bij carcinogeniteitsstudies in muizen ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie evenals levertumoren en adenoma van de testis.

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. Juveniele 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 juveniele 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

Dakar 15 mg: Magnesiumcarbonaat – Neutrale microgranules – Saccharose – Maïszetmeel – Hydroxypropylcellulose – Methacrylzuur en gepolymeriseerd ethylacrylaat – Talk – Macrogol 8000 – Titaandioxide – Polysorbaat 80 – Anhydrisch colloïdaal

siliciumdioxide per capsule bevattende: Gelatine, Titaandioxide, Erythrosine, Geel ijzeroxide, Indigotine

Dakar 30 mg: Magnesiumcarbonaat – Neutrale microgranules – Saccharose – Maïszetmeel – Hydroxypropylcellulose – Methacrylzuur en gepolymeriseerd ethylacrylaat – Talk – Macrogol 8000 – Titaandioxide – Polysorbaat 80 – Anhydrisch colloïdaal siliciumdioxide per capsule bevattende: Gelatine, Titaandioxide, Erythrosine, Geel ijzeroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

24 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dakar 15 :

Dozen van 14, 28, 56 of 84 capsules met 15 mg Lansoprazol.

Dakar 30 :

- Dozen van 14 of 28 capsules met 30 mg Lansoprazol.
- Blisterverpakking “Unit Dose” en doos van 7 capsules (hospitaal).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Sanofi Belgium
Leonardo Da Vincilaan 19
1831 Diegem
Tel.: 02/710.54.00
e-mail : info.belgium@sanofi.com

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

Dakar 15 mg: BE184107

Dakar 30 mg: BE159695

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:

Dakar 15 mg: 30 juni 1997

Dakar 30 mg: 19 november 1992

Datum van laatste verlenging: 01/03/2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: **03/2023**