

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Larona 15 mg želučanootporne kapsule

Larona 30 mg želučanootporne kapsule

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 kapsula sadrži 15 mg, odnosno 30 mg lanzoprazola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Jedna Larona 15 mg kapsula sadrži maksimalno 60,02 mg saharoze.

Jedna Larona 30 mg kapsula sadrži maksimalno 120,03 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula, tvrda.

Larona 15 mg želučanootporne kapsule: bijele neprozirne, tvrde, želatinske kapsule veličine 3, s crnom oznakom "L" na kapici i brojem „15“ na tijelu kapsule. Sadržaj kapsula su kuglice bijele do krem boje.

Larona 30 mg želučanootporne kapsule: bijele neprozirne, tvrde, želatinske kapsule veličine 1, s crnom oznakom "L" na kapici i brojem „30“ na tijelu kapsule. Sadržaj kapsula su kuglice bijele do krem boje.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

- Liječenje ulkusa dvanaesnika i želuca
- Liječenje refluksnog ezofagitisa
- Profilaksa refluksnog ezofagitisa
- Eradikacija bakterije *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) istovremeno s odgovarajućim antibiotskim liječenjem za liječenje ulkusa povezanih s *H. pylori*
- Liječenje benignih ulkusa dvanaesnika i želuca povezanih s NSAIL (nesteroidnim protuupalnim lijekovima) u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano NSAIL liječenje
- Profilaksa ulkusa dvanaesnika i želuca povezanih s NSAIL u bolesnika pod rizikom (vidjeti dio 4.2) kojima je potrebno kontinuirano liječenje
- Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest
- Zollinger-Ellisonov sindrom.

Larona kapsule su namijenjene za primjenu u odraslih.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

#### *Liječenje ulkusa dvanaesnika*

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tijekom 2 tjedna. U bolesnika koji u tom razdoblju nisu u potpunosti izliječeni, lijek se nastavlja primjenjivati u istoj dozi tijekom sljedeća 2 tjedna.

#### *Liječenje ulkusa želuca*

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tijekom 4 tjedna. Ulkus obično zacijeli unutar 4 tjedna, međutim u bolesnika koji u tom vremenu nisu u potpunosti izliječeni, lijek se može nastaviti primjenjivati u istoj dozi tijekom sljedeća 4 tjedna.

#### *Refluksni ezofagitis*

Preporučena je doza 30 mg jednom dnevno, tijekom 4 tjedna. U bolesnika koji u tom vremenu nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti u istoj dozi tijekom sljedeća 4 tjedna.

#### *Profilaksa refluksnog ezofagitisa*

15 mg jednom dnevno. Ukoliko je potrebno, doza se može povisiti do 30 mg dnevno.

#### *Eradikacija *Helicobacter pylori**

Prilikom izbora adekvatne kombinirane terapije potrebno je voditi računa o službenim nacionalnim smjernicama o rezistenciji bakterija, trajanju liječenja (najčešće 7 dana, međutim ponekad do 14 dana) te o primjerenosti uporabi antibakterijskih lijekova.

Preporučena doza je 30 mg lanzoprazola dva puta dnevno tijekom 7 dana, u kombinaciji s jednim od navedenog: :

- klaritromicin 250-500 mg dva puta dnevno + amoksisilin 1 g dva puta dnevno;
- klaritromicin 250 mg dva puta dnevno + metronidazol 400-500 mg dva puta dnevno.

Stope eradikacije *H. pylori* do 90% postižu se kada se klaritromicin kombinira s Larona kapsulama i amoksisilinom ili metronidazolom.

Šest mjeseci nakon uspješne eradikacijske terapije, rizik od reinfekcije je nizak, stoga je i vjerojatnost relapsa mala.

Ispitivana je također i primjena terapije koja uključuje lanzoprazol 30 mg dva puta dnevno, amoksisilin 1 g dva puta dnevno i metronidazol 400-500 mg dva puta dnevno. Primjenom ove kombinacije, opažene su niže stope eradikacije nego kod liječenja koje uključuje klaritromicin. Ona može biti pogodna za bolesnike koji ne mogu uzimati klaritromicin kao dio eradikacijske terapije, kada su stope lokalne rezistencije na metronidazol niske.

#### *Liječenje benignih ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s NSAID u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano NSAID liječenje*

30 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna. U bolesnika koji nisu u potpunosti izliječeni, liječenje se može nastaviti tijekom sljedeća 4 tjedna. U bolesnika izloženih riziku, ili s

ulkusima koje je teško liječiti, najvjerojatnije će biti potrebno dulje liječenje i/ili viša doza.

*Profilaksa ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s NSAIL u bolesnika izloženih riziku (kao što su dob >65 ili ulkus želuca ili dvanaesnika u prošlosti) kojima je potrebno dugotrajno NSAIL liječenje*

15 mg jednom dnevno. Ukoliko liječenje nije uspješno, potrebno je povisiti dozu na 30 mg jednom dnevno.

*Simptomatska gastroezofagealna refluksna bolest*

Preporučena je doza 15 mg ili 30 mg dnevno. Olakšanje simptoma brzo se postiže. Potrebno je razmotriti individualnu prilagodbu doziranja. Ukoliko olakšanje simptoma ne nastupi unutar 4 tjedna uz dnevnu dozu od 30 mg, preporučuju se dodatne pretrage.

*Zollinger-Ellisonov sindrom*

Preporučena početna doza je 60 mg jednom dnevno. Dozu je potrebno individualno prilagoditi, a liječenje nastaviti koliko god je potrebno. Mogu se primijeniti dnevne doze do 180 mg. Ukoliko ukupna dnevna doza prelazi 120 mg, treba je dati u dvije podijeljene doze.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s poremećajem funkcije bubrega nema potrebe za prilagodbom doze.

Oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s umjerenom ili teškom bolešću jetre moraju biti pod redovitim nadzorom te se preporučuje 50% smanjenje dnevne doze (vidjeti dio 4.4 i 5.2).

Starije osobe

Zbog sniženog klirensa lanzoprazola u starijih, prilagodba doze na temelju individualnih potreba može biti neophodna. U starijih se dnevna doza od 30 mg ne smije premašiti, osim ako postoje opravdane kliničke indikacije.

Pedijatrijska populacija

Primjena lanzoprazola u djece se ne preporučuje, obzirom na ograničenost kliničkih podataka (vidjeti također dio 5.2). Liječenje djece mlađe od 1 godine potrebno je izbjegavati budući da dostupni podaci nisu ukazali na korisne učinke u liječenju gastroezofagealne refluksne bolesti.

Način primjene

Radi postizanja optimalnog učinka, Larona kapsule treba uzeti jednom dnevno, ujutro; osim u slučaju primjene za eradikaciju *H. pylori* pri čemu se terapija daje dva puta dnevno, jednom ujutro i jednom uvečer.

Larona kapsule treba uzeti barem 30 minuta prije obroka (vidjeti dio 5.2). Kapsule se moraju progutati u cijelosti, uz nešto tekućine.

Kako bi se olakšala primjena bolesnicima s poteškoćama u gutanju, ispitivanja i kliničko iskustvo ukazuju da se kapsule mogu otvoriti te granule promiješati s malom količinom vode, sokom od jabuke ili rajčice ili se granule mogu posuti po maloj količini mekane hrane (npr. jogurt ili kaša od jabuke) kako bi se olakšala primjena.

Također, kapsule se mogu otvoriti te granule promiješati s 40 ml soka od jabuke za primjenu putem nazogastrične sonde (vidjeti dio 5.2.). Nakon pripreme suspenzije ili smjese, lijek se mora primijeniti odmah.

### 4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kao i kod drugih antiulkusnih liječenja, kod liječenja želučanog ulkusa lanzoprazolom nužno je isključiti mogućnost postojanja malignog tumora želuca, s obzirom da liječenje lanzoprazolom može prikriti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.

#### *Istodobna primjena lanzoprazola s inhibitorima HIV proteaze*

Ne preporučuje se istodobna primjena lanzoprazola s inhibitorima HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom pH unutar želuca, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.5).

#### *Hipomagnezija*

Teška hipomagnezija prijavljena je u bolesnika liječenih inhibitorima protonske pumpe (IPP) kao što je lanzoprazol tijekom najmanje tri mjeseca, a u većini slučajeva tijekom godine dana. Ozbiljne manifestacije hipomagnezije kao što su umor, spazmi, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija mogu se javiti, ali simptomi mogu početi podmuklo i biti previđeni. U većine zahvaćenih bolesnika, simptomi hipomagnezije su se smanjili uzimanjem magnezija i prekidom uzimanja IPP-a.

Za bolesnike za koje se očekuje da će dulje vrijeme biti liječeni IPP-om ili koji uzimaju IPP s digoksinom ili lijekovima koji mogu uzrokovati hipomagneziju (npr. diuretici), zdravstveni djelatnici moraju razmotriti mjerenje razine magnezija prije početka liječenja s IPP-om i periodički tijekom liječenja.

#### *Utjecaj na apsorpciju vitamina B12*

Lanzoprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje želučane kiseline, može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenim tjelesnim zalihama ili onih s faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 koji su na dugotrajnoj terapiji ili ako se primijete odgovarajući simptomi.

Lanzoprazol se mora koristiti s oprezom u bolesnika s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2).

#### *Rizik od probavnih infekcija uzrokovanih bakterijama Salmonella, Campylobacter i Clostridium difficile*

Lanzoprazol, kao i svi inhibitori protonske pumpe (IPP) može povećati broj normalno prisutnih bakterija u probavnom traktu. To može povećati rizik od nastanka probavnih infekcija uzrokovanih bakterijama poput *Salmonelle*, *Campylobactera* i *Clostridium difficile*.

U bolesnika koji boluju od gastroduodenalnih ulkusa nužno je uzeti u obzir i *H. pylori*

infekciju kao etiološki čimbenik. Ukoliko se lanzoprazol koristi istodobno s antibioticima za eradikaciju *H. pylori* infekcije nužno je slijediti i upute za korištenje antibiotika.

Zbog ograničenih sigurnosnih podataka u bolesnika na terapiji održavanja duljoj od godinu dana, nužna je redovita procjena liječenja i temeljita procjena koristi i rizika.

Vrlo rijetko, zabilježeni su slučajevi kolitisa u bolesnika koji uzimaju lanzoprazol. Stoga, u slučaju ozbiljnog ili dugotrajnog proljeva, mora se razmisliti o prekidu primjene lanzoprazola.

#### *Primjena lanzoprazola uz kontinuirano liječenje NSAIL lijekovima*

Liječenje za prevenciju nastanka ulkusne bolesti u bolesnika kojima je potrebno kontinuirano liječenje NSAIL lijekovima mora se ograničiti na visokorizične bolesnike (npr. ranije gastrointestinalno krvarenje, perforacija ili ulkus u anamnezi, starija dob, istodobna primjena lijekova koji povećavaju vjerojatnost nuspojava vezanih uz gornji gastrointestinalni trakt kao što su kortikosteroidi ili antikoagulansi, prisutnost ozbiljnih komorbiditeta ili produljena primjena NSAIL lijekova u maksimalnoj preporučenoj dozi).

#### *Rizik od prijeloma kosti i osteoporoze*

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se koriste u visokim dozama i tijekom duljeg razdoblja (>1 godine), mogu umjereno povećati rizik od prijeloma vrata bedrene kosti, podlaktice i kralježnice, uglavnom u starijih osoba ili u prisutnosti drugih poznatih čimbenika rizika. Opservacijske studije ukazuju kako inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od prijeloma za 10 do 40%. Dio ovog postotka može biti uzrokovan drugim čimbenicima rizika. Bolesnici u kojih postoji rizik od pojave osteoporoze trebali bi primiti skrb u skladu s važećim kliničkim smjernicama i moraju imati primjeren unos vitamina D i kalcija.

#### *Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus):*

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na područjima kože izloženima suncu, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni djelatnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Larona. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

#### *Interferencija s laboratorijskim testovima*

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lanzoprazolom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine CgA (vidjeti dio 5.1.). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

Ovaj lijek sadrži saharozu

Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi trebali uzimati ovaj

lijek.

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### **Učinci lanzoprazola na druge lijekove**

##### **Lijekovi s pH ovisnom apsorpcijom**

Lanzoprazol može utjecati na apsorpciju drugih lijekova kojima je pH u želucu važan za oralnu bioraspoloživost.

##### **Inhibitori HIV proteaze:**

Ne preporučuje se istodobna primjena lanzoprazola i inhibitora HIV proteaze čija je apsorpcija ovisna o kiselom pH unutar želuca, kao što su atazanavir i nelfinavir, zbog značajnog smanjenja njihove bioraspoloživosti (vidjeti dio 4.4).

##### **Ketokonazol i itrakonazol:**

Apsorpcija ketokonazola i itrakonazola iz gastrointestinalnog trakta pojačana je u prisutnosti želučane kiseline. Primjena lanzoprazola može dovesti do nižih vrijednosti ketokonazola ili itrakonazola od terapijskih te se navedena kombinacija valja izbjegavati.

##### **Digoksin:**

Istodobna primjena lanzoprazola i digoksina može dovesti do povišenih koncentracija digoksina u plazmi. Stoga je nužno redovito kontrolirati koncentraciju digoksina u plazmi i po potrebi prilagođavati dozu digoksina pri uvođenju lanzoprazola i po prekidu uzimanja lanzoprazola.

##### **Metotreksat**

Istodobna primjena s visokom dozom metotreksata može povećati i produljiti razine metotreksata i/ili njegovog metabolita u serumu, što može dovesti do toksičnosti metotreksata. Stoga u slučajevima kada se primjenjuju visoke doze metotreksata, treba razmisliti o privremenom prekidu primjene lanzoprazola.

##### **Varfarin**

Istodobna primjena 60 mg lanzoprazola i varfarina nije utjecala na farmakokinetiku varfarina ili INR. Međutim, postoje izvješća o povećanom INR i protrombinskom vremenu u bolesnika koji primaju inhibitore protonske pumpe istodobno s varfarinom. Povećanja INR vrijednosti i protrombinskog vremena može dovesti do neuobičajenih krvarenja te čak do smrti. U bolesnika koji su istodobno liječeni s lanzoprazolom i varfarinom možda će biti potrebno pratiti povećanje vrijednosti INR i protrombinskog vremena, osobito kada se započinje ili prekida istodobno liječenje.

##### **Lijekovi koji se metaboliziraju putem enzima P450**

Lanzoprazol može povećati koncentracije lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4. Nužan je oprez ukoliko se lanzoprazol primjenjuje istodobno s lijekovima koji se metaboliziraju preko tog enzima i imaju usku terapijsku širinu.

##### **Teofilin:**

Lanzoprazol smanjuje plazmatsku koncentraciju teofilina, što može dovesti do

smanjenja očekivanog kliničkog učinka. Oprez je neophodan pri istodobnoj primjeni lanzoprazola s teofilinom.

#### Takrolimus:

Istodobna primjena lanzoprazola i takrolimusa dovodi do povišene koncentracije takrolimusa (CYP3A i P-gp supstrat) u plazmi. Izloženost lanzoprazolu je povećala srednju izloženost takrolimusu do 81%. Preporučuje se redovito kontroliranje koncentracije takrolimusa u plazmi kada se istodobno liječenje s lanzoprazolom započinje ili završava.

#### **Lijekovi koji se prenose putem P-glikoproteina**

Opaženo je da lanzoprazol inhibira transportni protein, P-glikoprotein (P-gp) u *in vitro* uvjetima. Klinički značaj navedenog još je nepoznat.

#### **Učinci drugih lijekova na lanzoprazol**

##### **Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19**

#### Fluvoksamin:

Ukoliko se lanzoprazol primjenjuje istodobno s fluvoksaminom koji je inhibitor CYP2C19 enzima, potrebno je razmotriti smanjenje doze lanzoprazola. Ispitivanja pokazuju da se koncentracija lanzoprazola u plazmi povećava do 4 puta.

##### **Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i CYP3A4**

Induktori enzima koji utječu na CYP2C19 i CYP3A4 poput rifampicina i gospine trave (*Hypericum perforatum*) mogu značajno smanjiti koncentraciju lanzoprazola u plazmi.

##### **Ostali lijekovi**

#### Sukralfat/antacidi:

Sukralfat/antacidi mogu smanjiti bioraspoloživost lanzoprazola. Stoga lanzoprazol treba uzeti najmanje 1 sat nakon uzimanja tih lijekova.

Klinički značajne interakcije lanzoprazola s nesteroidnim protuupalnim lijekovima nisu zabilježene, iako nisu ni provedena formalna ispitivanja interakcija.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Trudnoća

Za lanzoprazol nema dostupnih kliničkih podataka o izloženosti u trudnoći. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na posredne ili neposredne štetne učinke s obzirom na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj.

Stoga se primjena lanzoprazola tijekom trudnoće ne preporučuje.

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lanzoprazol u majčino mlijeko u ljudi. Ispitivanja na životinjama pokazala su izlučivanje lanzoprazola u mlijeko.



Pri odlučivanju o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije lanzoprazolom treba uzeti u obzir dobrobit dojenja za dijete i dobrobit terapije lanzoprazolom za majku.

#### Plodnost

Nema dostupnih podataka o učincima lanzoprazola na plodnost u ljudi. U štakora nije bilo utjecaja lanzoprazola na plodnost mužjaka i ženki.

#### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Mogu se pojaviti nuspojave lijeka kao što su omaglica, vrtoglavica, poremećaji vida i somnolencija (vidjeti dio 4.8). Pri tim okolnostima sposobnost reakcije može biti smanjena.

#### **4.8. Nuspojave**

Učestalost nuspojava definirana je na sljedeći način: često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Nuspojave</b>	<b>Često</b>	<b>Manje često</b>	<b>Rijetko</b>	<b>Vrlo rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
<b>Organski sustav</b>					
Poremećaji krvi i limfnog sustava		trombocitopenija, eozinofilija, leukopenija	anemija	agranulocitoza, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava				anafilaktički šok	
Poremećaji metabolizma i prehrane					hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4)
Psihijatrijski poremećaji		depresija	nesanica, halucinacije, konfuzija		vizualne halucinacije
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica		nemir, vrtoglavica, parestezije, somnolencija, tremor		
Poremećaji oka			smetnje vida		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, proljev, bolovi u trbuhu, konstipacija, povraćanje, nadutost, suha usta ili grlo, polipi fundusnih		glositis, kandidijaza jednjaka, pankreatitis, poremećaji okusa	kolitis, stomatitis	



	žlijezda želuca (dobročudni)				
Poremećaji jetre i žuči	porast razine jetrenih enzima		hepatitis, žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	urtikarija, svrbež, osip		petehije, purpura, ispadanje kose, multiformni eritem, fotoosjetljivost	Steven-Johnson sindrom, toksična epidermalna nekroliza	subakutni kožni lupus eritematodes (pogledajte dio 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bolovi u zglobovima i mišićima, prijelom vrata bedrene kosti, podlaktice ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)			
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			intersticijski nefritis		
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			ginekomastija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	umor	edem	vrućica, hiperhidroza, angioedem, anoreksija, impotencija		
Pretrage				hiponatrijemija, povišene vrijednosti kolesterola i triglicerida	

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

#### **4.9. Predoziranje**

Učinci predoziranja lanzoprazolom u ljudi nisu poznati (iako je akutna toksičnost vjerojatno niska) te se, stoga, ne može dati uputa za odgovarajuće liječenje. Međutim, u ispitivanjima su dane dnevne doze do 180 mg lanzoprazola oralno i do 90 mg

lanzoprazola intravenski bez značajnih štetnih događaja.

Vidjeti dio 4.8 za moguće simptome predoziranja lanzoprazolom.

U slučaju sumnje na predoziranje, bolesnik se mora nadzirati. Lanzoprazol se znatnije ne eliminira hemodijalizom. Ako je potrebno, preporučuje se pražnjenje želuca, primjena aktiviranog ugljena i simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitori protonske pumpe, ATK oznaka: A02BC03.

#### Mehanizam djelovanja

Lanzoprazol je inhibitor želučane protonske pumpe. On inhibira završni stadij stvaranja želučane kiseline inhibicijom rada  $H^+/K^+$  ATP-aze parijetalnih stanica želuca. Inhibicija je reverzibilna i ovisna o dozi, a učinak se odnosi kako na bazalnu, tako i na stimuliranu sekreciju želučane kiseline. Lanzoprazol se koncentrira u parijetalnim stanicama i postaje aktivan u njihovom kiselom okruženju, uslijed čega reagira sa sulfhidrilnom grupom  $H^+/K^+$ ATP-aze uzrokujući inhibiciju djelovanja enzima.

#### Farmakodinamički učinci

##### Učinak na sekreciju želučane kiseline

Lanzoprazol je specifičan inhibitor protonske pumpe parijetalne stanice. Pojedinačna oralna doza lanzoprazola inhibira pentagastrinom stimuliranu sekreciju želučane kiseline za približno 80%. Nakon ponavljane dnevne primjene tijekom 7 dana, postiže se približno 90% inhibicija sekrecije želučane kiseline. Lanzoprazol ima odgovarajući učinak na bazalnu sekreciju želučane kiseline. Pojedinačna oralna doza od 30 mg smanjuje bazalnu sekreciju za približno 70%, a bolesnikovi simptomi se shodno tome smanjuju počevši već od prve doze. Nakon 8 dana ponavljane primjene, smanjenje iznosi oko 85%. Brzo olakšanje simptoma postiže se jednom kapsulom (30 mg) dnevno, a većina bolesnika s ulkusom dvanaesnika oporavi se unutar 2 tjedna, bolesnici s ulkusom želuca i refluksnim ezofagitisom unutar 4 tjedna. Smanjenjem želučane kiselosti, lanzoprazol stvara okoliš u kojem odgovarajući antibiotici mogu biti učinkoviti protiv *H. pylori*.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni objavljeni podaci ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

### 5.2. Farmakokinetička svojstva

Lanzoprazol je racemat dva aktivna enantiomera koji se biotransformiraju u aktivni oblik u kiseloj okolini parijetalnih stanica. Budući da želučana kiselina brzo inaktivira

lanzoprazol, daje se kroz usta u obliku (oblicima) želučanootpornih kapsula radi sustavne apsorpcije.

#### Apsorpcija i distribucija

Bioraspoloživost lanzoprazola iz jedne oralne doze je visoka (između 80-90%). Najviša se koncentracija u plazmi postiže unutar 1,5 do 2 sata. Hrana usporava brzinu apsorpcije lanzoprazola i smanjuje njegovu bioraspoloživost za oko 50%. Vezivanje lanzoprazola za proteine plazme iznosi oko 97%.

Ispitivanja su pokazala da granule iz otvorenih kapsula daju ekvivalentnu AUC (površina ispod krivulje) kao intaktna kapsula, ako se granule suspendiraju u maloj količini soka od naranče, jabuke ili rajčice, pomiješaju sa žlicom pirea od jabuke ili kruške ili pospu na žlicu jogurta, pudinga ili svježeg sira. Ekvivalentne AUC su također prikazane za granule suspendirane u soku od jabuke i primijenjene putem nazogastrične sonde.

#### Biotransformacija i eliminacija

Lanzoprazol se ekstenzivno metabolizira u jetri, a metaboliti se izlučuju i putem bubrega i putem žuči. Metabolizam lanzoprazola je uglavnom kataliziran enzimom CYP2C19. Enzim CYP3A4 također doprinosi metabolizmu. U zdravih pojedinaca poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi 1-2 sata, nakon jednokratna ili višekratna doziranja. Nema podataka o akumuliranju nakon višekratna doziranja u zdravih pojedinaca. Sulfon, sulfid i 5-hidroksil derivati lanzoprazola utvrđeni su u plazmi. Navedeni metaboliti imaju vrlo slabo ili nikakvo antisekretorno djelovanje.

Ispitivanje s  $^{14}\text{C}$  označenim lanzoprazolom pokazalo je da se približno jedna trećina primijenjenog zračenja izlučuje urinom, a dvije trećine stolicom.

#### Farmakokinetika u starijih bolesnika

Klirens lanzoprazola smanjen je u starijih osoba, s poluvremenom eliminacije povećanim za 50-100%. Vršne razine u plazmi u starijih nisu povećane.

#### Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika

Evalvacija farmakokinetike u djece u dobi 1-17 godina pokazala je sličnu izloženost u usporedbi s odraslima, pri dozi od 15 mg za djecu do 30 kg težine i 30 mg za djecu preko 30 kg težine. Ispitivanje doze od 17 mg/m<sup>2</sup> tjelesne površine ili 1 mg/kg tjelesne težine također je rezultiralo usporedivom izloženosti lanzoprazolu u djece u dobi 2-3 mjeseca do jedne godine u usporedbi s odraslima.

Viša izloženost lanzoprazolu u usporedbi s odraslima opažena je u dojenčadi u dobi ispod 2-3 mjeseca pri dozama od 1,0 mg/kg i 0,5 mg/kg tjelesne težine primijenjenim u pojedinačnoj dozi.

#### Farmakokinetika kod insuficijencije jetre

Izloženost lanzoprazolu udvostručena je u bolesnika s blagim oštećenjem jetre, a izrazito povišena u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetre.

#### CYP2C19 slabi metabolizatori

CYP2C19 je podložan genetskom polimorfizmu i 2-6% populacije, nazvane slabi metabolizatori (poor metabolisers, PM) homozigoti su za mutirani CYP2C19 alel te im zbog toga nedostaje funkcionalni CYP2C19 enzim. Izloženost lanzoprazolu nekoliko je

puta veća u PM-ova nego u ekstenzivnih metabolizatora (EM).

### 5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Pretklinički podaci ne ukazuju na posebne opasnosti za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, reproduktivne toksičnosti ili genotoksičnosti.

U dva ispitivanja karcinogenosti u štakora, lanzoprazol je doveo do dozno-ovisne hiperplazije želučanih ECL stanica i karcinoida ECL stanica, povezanih s hipergastrinemijom zbog inhibicije sekrecije kiseline. Također je opažena intestinalna metaplazija, kao i hiperplazija Leydigovih stanica i benigni tumori Leydigovih stanica. Nakon 18 mjeseci liječenja opažena je atrofija mrežnice. To nije uočeno u majmuna, pasa ili miševa.

U ispitivanjima kancerogenosti u miševa razvila se hiperplazija ECL stanica ovisna o dozi, kao i tumori jetre i adenom mrežnih kanalića testisa.

Kliničko značenje ovih saznanja je nepoznato.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih tvari

šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)  
natrijev škroboglikolat, vrsta A  
natrijev laurilsulfat  
povidon K-30  
trinatrijev fosfat dodekahidrat  
hipromeloza (6 cP)  
trietilcitrat  
titanijev dioksid (E171)  
talk  
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija

#### Kapsula:

titanijev dioksid (E171)  
želatina  
voda, pročišćena

#### Tinta (crna tinta SW-9908):

šelak  
propilenglikol  
crni željezov oksid (E172)

### 6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

### 6.3. Rok valjanosti

2 godine.

#### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

28 kapsula u plastičnoj (HDPE) bočici s PP zatvaračem (sa sredstvom za sušenje), u kutiji ili 28 kapsula u Al//Al blisteru, u kutiji.

#### **6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

JADRAN-GALENSKI LABORATORIJ d.d., Svilno 20, 51000 Rijeka

### **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Larona 15 mg: HR-H-321273562

Larona 30 mg: HR-H-895950686

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 28. rujan 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 08. studenoga 2017.

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Prosinac, 2017.