

## 1 Naam van het geneesmiddel

Lansoprazol Mylan 15 mg, maagsapresistente capsules  
Lansoprazol Mylan 30 mg, maagsapresistente capsules

## 2 Kwalitatieve en kwantitatieve samenstelling

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

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 15 mg capsule bevat 100,47 mg sucrose (als suikergranules).  
Elke 30 mg capsule bevat 200,95 mg sucrose (als suikergranules).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3 Farmaceutische vorm

Maagsapresistente capsules, hard.

15 mg: Harde gelatine capsules maat 3, met een ondoorzichtige gele kap en romp en bevatten witte tot bijna witte bolvormige microgranules met een maagsapresistente coating.

30 mg: Harde gelatine capsules maat 1, met een ondoorzichtige witte kap en romp en bevatten witte tot bijna witte bolvormige microgranules met een maagsapresistente coating.

## 4 Klinische gegevens

### 4.1 Therapeutische indicaties

- behandeling van ulcus duodeni en maagulcus.
- behandeling van reflux oesophagitis.
- profylaxe van reflux oesophagitis.
- Zollinger-Ellison syndroom.
- behandeling van NSAID-geassocieerde benigne maag- en duodenum-ulcera bij patiënten die continue NSAID-behandeling nodig hebben.
- profylaxe van NSAID-geassocieerde maag en duodenum-ulcera bij patiënten die mogelijk een continue NSAID-behandeling nodig hebben.
- eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tegelijkertijd met de juiste antibiotische therapie voor behandeling van maagzweren die in verband staan met *H. pylori*.
- symptomatische gastro-oesofagale refluxziekte.

Lansoprazol Mylan is geïndiceerd bij volwassenen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

Voor een optimaal effect moet Lansoprazol Mylan één maal per dag 's ochtends ingenomen worden, worden, tenzij het geneesmiddel gebruikt wordt voor de eradicatie van *H. pylori* waarvoor Lansoprazol Mylan twee keer per dag ingenomen dient te worden, één keer 's

morgens en één keer 's avonds. Lansoprazol Mylan moet tenminste 30 minuten voor de maaltijd ingenomen worden (zie rubriek 5.2).

Behandeling van Ulcus duodeni:

De aanbevolen dosering is 30 mg lansoprazol één maal daags gedurende 2 weken. Bij patiënten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende twee extra weken.

Behandeling van maagulcus:

De aanbevolen dosering is 30 mg lansoprazol één maal daags gedurende vier weken. Het ulcus geneest meestal binnen 4 weken, maar patiënten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende vier extra weken.

Behandeling van reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 30 mg lansoprazol één maal daags gedurende vier weken. Bij patiënten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden binnen deze tijd moet de medicatie worden voortgezet in dezelfde dosering gedurende vier extra weken.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 15 mg één maal daags. De dosering kan indien nodig worden verhoogd tot maximaal 30 mg daags.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen aanvangsdosering is 60 mg lansoprazol één maal daags. De dosis moet individueel worden aangepast en de behandeling moet worden voortgezet zolang dit nodig is. Dagelijkse doseringen tot 180 mg zijn toegepast. Als de vereiste dagelijkse dosering hoger is dan 120 mg dan moet deze in twee doseringen verdeeld over de dag gegeven worden.

Behandeling van benigne NSAID-geassocieerde maagulcera en ulcus duodeni bij patiënten die continue behandeld worden met NSAID's:

De aanbevolen dosering is 30 mg één maal daags gedurende vier weken. Bij patiënten bij wie onvoldoende genezing is opgetreden kan de behandeling nog vier weken worden voortgezet. Voor risicopatiënten of patiënten met ulcera die moeilijk te genezen zijn, moet een langere kuur en/of een hogere dosering worden gebruikt.

Profylaxe van NSAID-geassocieerde maagulcera en ulcus duodeni bij risico patiënten (zoals ouder dan 65 jaar, of in het verleden een maag of duodenum ulcer hebben gehad) die voortdurend NSAID-behandeling nodig hebben:

De aanbevolen dosering is 15 mg één maal daags. Als de behandeling niet slaagt, moet de dosering 30 mg een maal daags worden gebruikt.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux ziekte:

De aanbevolen dosering is dagelijks 15 mg of 30 mg. Verlichting van symptomen wordt snel verkregen. Individuele aanpassing van de dosering moet worden overwogen. Als de symptomen niet binnen 4 weken zijn verminderd met een dagelijkse dosering van 30 mg wordt verder onderzoek aanbevolen.

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 lansoprazol 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 lansoprazol 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 eradicatiepercentages 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 eradicatiebehandeling, wanneer de lokale weerstand tegen metronidazol laag is.

### Speciale patiëntengroepen

#### Nierinsufficiëntie:

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

#### Leverinsufficiëntie:

Patiënten met een matige tot ernstige leveraandoening dienen regelmatig gecontroleerd te worden en daarnaast wordt aanbevolen de dagelijkse dosis met 50% te verminderen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

#### Ouderen:

Door de verminderde klaring van lansoprazol bij ouderen kan het noodzakelijk zijnde dosering aan te passen aan de individuele eisen. De dagelijkse dosering bij ouderen mag echter niet hoger zijn dan 30 mg tenzij er zwaarwegende klinische indicaties zijn.

#### Pediatrische populatie:

Het gebruik van lansoprazol wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien de klinische gegevens beperkt zijn (zie ook rubriek 5.2). De bevindingen uit onderzoeken bij jonge dieren hebben momenteel een onbekende relevantie bij de mens (zie rubriek 5.3). Behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar moet worden vermeden, omdat de beschikbare gegevens geen gunstige effecten in de behandeling van gastro-oesofagale reflux laten zien.

### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De capsules dienen in hun geheel ingenomen te worden met wat vloeistof.

Patiënten die moeilijkheden hebben met slikken: volgens studies en de klinische praktijk kunnen de capsules worden geopend en de korrels gemengd worden met een klein beetje water, appel/tomaten sap of op een klein beetje half-vloeibaar eten gestrooid worden (bijvoorbeeld yoghurt, appelmoes) om het innemen te vergemakkelijken.

De capsules kunnen ook geopend worden om de korrels te mengen met 40 ml appelsap om toe dan toe te dienen via een neussonde (zie rubriek 5.2). Na het klaarmaken van de suspensie of het mengsel, moet het geneesmiddel onmiddellijk toegediend 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 gebruikelijk is bij ook andere anti-ulcer behandelingen dient de mogelijkheid van een maligne maagtumor te worden uitgesloten vóór het initiëren van de behandeling van maagulcera met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

#### HIV protease inhibitoren

Gelijktijdig gebruik van lansoprazol wordt niet aangeraden met HIV protease inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH van de maag, zoals atazanavir en nelfinavir, door significante reductie in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.5).

#### Leverinsufficiëntie

Lansoprazol moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met matige en ernstige leverdysfunctie. (Zie rubriek 4.2 en 5.2)

#### Maagdarminfecties veroorzaakt door bacteriën

Lansoprazol kan, zoals alle protonpompremmers (PPI's), de hoeveelheid bacteriën verhogen die normaal gesproken aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Dit kan het risico op gastro-intestinale infecties veroorzaakt door bacteriën zoals Salmonella, Campylobacter en Clostridium difficile verhogen.

Bij patiënten die lijden aan gastroduodenaal ulcus moet de mogelijkheid van *H. pylori* infectie als etiologische factor worden overwogen.

Indien lansoprazol gebruikt wordt in combinatie met antibiotica voor een eradicationbehandeling van *H. pylori*, moeten de voorschriften voor het gebruik van deze antibiotica ook gevolgd worden.

#### Langetermijnbehandeling

Vanwege de beperkte veiligheidsgegevens voor patiënten die onderhoudstherapie gebruiken voor een periode langer dan 1 jaar moet bij deze patiënten regelmatige beoordeling van de behandeling en een grondige batenanalyse worden verricht.

#### Maagdarmaandoeningen

Er zijn zeldzame gevallen van colitis gemeld bij patiënten die lansoprazol gebruikten. Dit dient in overweging genomen worden wanneer ernstige en/of persisterende diarree ontstaat. Het staken van de behandeling dient in dat geval overwogen te worden.

#### Gelijktijdige toediening met NSAIDs

De behandeling ter voorkoming van peptische ulcera bij patiënten die chronisch met NSAID's behandeld worden dient beperkt te worden tot zogenaamde hoog-risico patiënten (bijv. maagdarmbloedingen, ulcera of perforatie in de anamnese, hoge leeftijd, gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij de kans op gastro-intestinale bijwerkingen doen toenemen (bijvoorbeeld corticosteroiden of anti-stollingsmiddelen), de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeitsfactor of het langdurig gebruik van maximale aanbevolen doseringen NSAID's).

Aangezien Lansoprazol Mylan sucrose bevat mogen patiënten met zelden voorkomende erfelijke problemen op het gebied van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Botfracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observationale studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

#### Hypomagnesiëmie:

Ernstige hypomagnesiëmie is zelden gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmers (PPI's) zoals Lansoprazol Mylan. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden.

Hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie en/of hypokaliëmie (zie rubriek 4.8). Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie (en hypomagnesiëmie geassocieerd met hypocalciëmie en/of hypokaliëmie) na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

#### Invloed op vitamine B12 absorptie:

Lansoprazol kan, zoals alle zuur-onderdrukkende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen door hypo- of achloorhydrie. Dit dient overwogen te worden bij personen met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12 bij langdurige behandeling of bij wie relevante klinische symptomen worden waargenomen.

#### Ernstige huidbijwerkingen

Ernstige bijwerkingen van de huid (SCAR's), waaronder het syndroom van Stevens-Johnson (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 waarvan de frequentie 'niet bekend' is (zie rubriek 4.8). Op het moment van voorschrijven moeten patiënten op de hoogte worden gebracht van de tekenen en symptomen en moeten ze nauwlettend worden gecontroleerd op huidreacties. Als tekenen en symptomen optreden die wijzen op deze reacties, moet lansoprazol onmiddellijk worden gestaakt 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 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 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 laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Lansoprazol Mylan ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Lansoprazol Mylan bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel 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**

### **De effecten van andere geneesmiddelen op lansoprazol**

#### **Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen**

##### Fluvoxamine:

Een dosisvermindering dient overwogen te worden wanneer lansoprazol met fluvoxamine, een remmer van CYP2C19, wordt gecombineerd. De plasmaconcentraties van lansoprazol worden maximaal vier maal zo hoog.

#### **Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 induceren**

Enzyminductoren die het CYP2C19 en CYP3A4 beïnvloeden zoals rifampicine en Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol duidelijk verminderen.

#### **Overigen**

##### Sucralfaat/Antacida:

Sucralfaat en antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom dient lansoprazol tenminste 1 uur na inname van deze geneesmiddelen ingenomen te worden.

Er zijn geen klinisch significante interacties van lansoprazol met niet-steroïdale ontstekingsremmende middelen aangetoond, alhoewel geen formele interactiestudies uitgevoerd zijn.

## **De effecten van lansoprazol op andere geneesmiddelen**

### **Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie**

Lansoprazol kan de absorptie van geneesmiddelen waarvoor de zuurgraad (pH) in de maag van belang is voor de orale biologische beschikbaarheid beïnvloeden.

#### HIV protease inhibitoren:

Gelijktijdig gebruik van lansoprazol wordt niet aangeraden met HIV protease inhibitoren waarvan de absorptie afhankelijk is van de zure pH van de maag, zoals atazanavir en nelfinavir, door significante reductie in hun biologische beschikbaarheid (zie rubriek 4.4).

#### Ketoconazol en itraconazol:

De absorptie van ketoconazol en itraconazol uit het maagdarmkanaal wordt verbeterd door de aanwezigheid van maagzuur. Toediening van lansoprazol kan leiden tot sub-therapeutisch concentraties van ketoconazol en itraconazol en de combinatie moet daarom vermeden worden.

#### Digoxine:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde plasma-digoxinespiegels. Bij patiënten die digoxine gebruiken moeten de plasmaspiegels daarom worden gecontroleerd en de dosis digoxine indien nodig worden aangepast, wanneer men start of stopt met de behandeling van lansoprazol.

#### Methotrexaat:

Gelijktijdig gebruik van hoog gedoseerde methotrexaat kan de serumlevels van methotrexaat en/of zijn metaboliet verhogen en verlengen wat mogelijk kan leiden tot methotrexaat toxiciteit. Wanneer een hoge dosis methotrexaat wordt gebruikt, moet worden overwogen de behandeling met lansoprazol tijdelijk stop te zetten.

#### Warfarine:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol 60 mg en warfarine had geen invloed op de farmacokinetiek van warfarine of INR. Echter zijn er meldingen geweest van een verhoogde INR en protrombinetijd bij patiënten die PPI's en warfarine gelijktijdig gebruikten. Toenames in INR en protrombinetijd kan leiden tot abnormale bloedingen en zelfs de dood. Voor patiënten die gelijktijdig behandeld worden met lansoprazol en warfarine kan het nodig zijn om te controleren op toename van de INR en de protrombinetijd, vooral aan het begin en aan het eind van het gelijktijdig behandelen.

### **Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door P450 enzymen**

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

#### Tacrolimus:

Gelijktijdige toediening van lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Toediening van lansoprazol verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met maximaal 81%. Controle van de concentraties tacrolimus in het plasma wordt geadviseerd als gelijktijdige behandeling met lansoprazol wordt geïnitieerd of geëindigd.

Theofylline:

Lansoprazol vermindert de plasmaconcentratie van theofylline. Dit kan leiden tot een afname van het verwachte effect van de dosis. Patiënten die lansoprazol samen met theofylline gebruiken, moeten regelmatig worden gecontroleerd.

**Geneesmiddelen die door P-glycoproteïnen worden getransporteerd**

Waargenomen is dat lansoprazol het transporteiwit P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische relevantie is onbekend.

**4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van lansoprazol bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten gebleken met betrekking tot zwangerschap, ontwikkeling van foetus/embryo, 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 uitgescheiden in de moedermelk bij de mens. Uit dieronderzoek is uitscheiding van lansoprazol in de moedermelk gebleken. Een beslissing over het voortzetten/stoppen van de borstvoeding of het voortzetten/stoppen van de behandeling met lansoprazol moet worden genomen rekening houdende met het profijt van borstvoeding voor het kind en het profijt van behandeling met lansoprazol voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar bij mensen over het effect van lansoprazol op de vruchtbaarheid. In 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 van het geneesmiddel, zoals duizeligheid, duizelingen, visusstoornissen en slaperigheid kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Onder die omstandigheden kan het reactievermogen afnemen. Daarmee moet rekening worden gehouden bij deelname aan het verkeer en het gebruik van machines. (zie rubriek 4.8).

**4.8 Bijwerkingen**

Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties die vermeld staan: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en onbekend (kan met de beschikbare informatie niet worden bepaald). Voor alle bijwerkingen die gemeld zijn uit post-marketing ervaring, is het niet mogelijk een bijwerkingenfrequentie te noemen. Deze zijn daarom vermeld met een 'niet bekend' frequentie. Binnen iedere frequentiegroep, zijn de bijwerkingen gepresenteerd in aflopende ernst.



<b>Frequentie</b>	<b>Vaak</b>	<b>Soms</b>	<b>Zelden</b>	<b>Zeer zelden</b>	<b>Niet bekend (kan met de beschikbare informatie niet worden bepaald)</b>
<b>Systeem/ orgaanklasse</b>					
<b>Bloed- en lymfestelsel- aandoeningen</b>		Trombocytopenie*, eosinofilie, leukopenie*	anemie	Agranulocytose*, pancytopenie*	
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>					Hypomagnesimie*, hypocalciëmie*† en hypokaliëmie*†
<b>Psychische stoornissen</b>		depressie	hallucinatie, slapeloosheid en verwarring		Visuele hallucinaties
<b>Zenuwstelsel- aandoeningen</b>	hoofdpijn duizeligheid		rusteloosheid, vertigo, paresthesie, slaperigheid, tremor		
<b>Oogaandoeningen</b>			visusstoornissen		
<b>Maagdarmstelsel- aandoeningen</b>	misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, flatulentie en droge mond of keel, fundic gland poliepen (benigne).		glossitis, candidiasis van de oesofagus, pancreatitis, smaakstoornissen	colitis*, stomatitis	
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	toename van leverenzym- spiegels		hepatitis, geelzucht		
<b>Huid- en onderhuid- aandoeningen</b>	urticaria, jeuk huiduitslag.		petechiën, purpura, haarverlies, erythema multiforme, fotosensitiviteit,	StevensJohnson syndroom* en toxische epidermale necrolyse*	Subacute cutane lupus erythema- tosis* (zie rubriek 4.4) en genees- middelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen.
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen</b>		artralgie, myalgie, heup-, pols- en wervelkolom fracturen (zie rubriek 4.4)			

<b>Nier- en urineweg aandoeningen</b>			tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke ontwikkeling tot nierfalen)		
<b>Voortplantingsstelsel en borstaandoeningen</b>			gyneacomastie		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	vermoeidheid	oedeem	koorts, hyperhidrose, angio-oedeem, anorexie, impotentie.	anafylactische shock*	
<b>Onderzoeken</b>				Stijging cholesterol- en de triglyceriden spiegel, hyponatriëmie.	

\* Post-marketing bijwerkingen met dexlansoprazol (deze bijwerkingen zijn vrijwillig gemeld in een populatie van onbekende grootte, waardoor de frequentie niet kan worden geschat op basis van de beschikbare data).

† Hypocalciëmie en/of hypokaliëmie kan gerelateerd zijn 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

De effecten van overdosering bij de mens zijn onbekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en daarom kunnen geen instructies voor de behandeling worden gegeven. Dagelijkse doseringen van maximaal 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg intraveneus lansoprazol zijn echter in trials toegediend zonder significante bijwerkingen.

Zie rubriek 4.8 "Bijwerkingen" voor mogelijke symptomen van lansoprazol-overdosering.

In geval van een vermoede overdosering die de patiënt nauwlettend in de gaten gehouden te worden. Lansoprazol wordt niet significant geëlimineerd door hemodialyse. Indien noodzakelijk worden maaglediging, koolstof en symptomatische behandeling aanbevolen.

## 5 Farmacologische eigenschappen

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor ulcus pepticum en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers, ATC-code: A02BC03.

#### Werkingsmechanisme

Lansoprazol is een gastrische protonpompremmer die de laatste stap in de maagzuurproductie remt door remming van H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase van de pariëtale cellen in de maag. De remming is dosisafhankelijk en reversibel en het effect is van toepassing op zowel de basale als de

gestimuleerde zuursecretie in de maag. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in hun zure omgeving, waarop het reageert met de sulfydrylgroep van H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

### Farmacodynamische effecten

#### Effect op de maagzuursecretie:

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale-cel-protonpomp. Een enkele orale 30 mg dosis lansoprazol remt de pentagastrine gestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt.

Het heeft een overeenkomstig effect op de basale secretie van maagzuur. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ongeveer 70% en de symptomen van de patiënt worden daardoor verlicht vanaf de allereerste dosis. Na acht dagen herhaalde toediening is de verlaging ongeveer 85%. Een snelle verlichting van de symptomen wordt verkregen met eenmaal daags een capsule (30 mg) en de meeste patiënten met ulcus duodeni herstellen binnen 2 weken, patiënten met een maagulcus of met reflux oesophagitis binnen 4 weken.

Lansoprazol vermindert de zuurgraad in de maag, waardoor antibiotica kunnen worden ingezet voor de eradicatie van *H. pylori*.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Lansoprazol is een racemaat van twee actieve enantiomeren die omgezet worden in het zure milieu van de pariëtale cellen tot de actieve vorm. Aangezien lansoprazol zeer snel geïnactiveerd wordt door maagzuur wordt het oraal toegediend in maagsapresistente formuleringen ten behoeve van de systemische absorptie.

#### Absorptie

De biologische beschikbaarheid na een enkele dosering toediening is groot (80-90%). Piekplasmaspiegels worden bereikt binnen 1,5 tot 2,0 uur. De inname van voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met circa 50%.

Uit studies blijkt dat met de granules uit de geopende capsules dezelfde AUC bereikt wordt, als bij intacte capsules, wanneer de granules gesuspenderd worden in een kleine hoeveelheid sinaasappelsap, appelsap, of tomatensap, of gemengd worden met een eetlepel appel- of perenmoes of op een eetlepel yoghurt, vla of kwark gestrooid worden. Een gelijkwaardige AUC wordt tevens bereikt wanneer de granules gesuspenderd worden in appelsap en door een neussonde toegediend worden.

#### Distributie

De plasmaeiwitbinding is 97%.

Biotransformatie Lansoprazol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever en de metabolieten worden uitgescheiden via zowel de nieren als ook via de gal. Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk gekatalyseerd door het enzym CYP2C 19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme.

#### Eliminatie

De plasmaeliminatiehalfwaardetijd van lansoprazol bij gezonde vrijwilligers varieert tussen de 1,0 en 2,0 uur na een eenmalige of meerdere doseringen. Er zijn geen aanwijzingen dat na meervoudige toediening bij gezonde vrijwilligers accumulatie optreedt. Sulfon, sulfide en 5-hydroxyl derivaten van zijn geïdentificeerd in het plasma. Deze metabolieten hebben weinig tot geen effect op de zuursecretie. Uit een studie met <sup>14</sup>C gelabeld lansoprazol blijkt dat ongeveer een derde van de toegediende dosis straling uitgescheiden werd in de urine en tweederde in de feces teruggevonden werd.

#### Ouderen

De klaring van lansoprazol is verminderd bij ouderen; met een eliminatiehalfwaarde tijd die ongeveer 50-100% toeneemt. Plasmapiekconcentraties waren niet verhoogd bij ouderen.

#### Pediatrische populatie

Uit een evaluatie van de farmacokinetiek bij kinderen tussen 1 en 17 jaar bleek dat de blootstelling ongeveer gelijk was aan volwassenen met doseringen van 15 mg beneden 30 kg en 30 mg voor kinderen die zwaarder zijn. Bij een onderzoek van een dosering van 17 mg/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak of 1 mg/kg lichaamsgewicht werden eveneens vergelijkbare resultaten als bij de volwassenen waargenomen bij kinderen vanaf 2-3 maanden tot 1 jaar.

#### Leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol wordt verdubbeld bij patiënten met milde leverinsufficiëntie en neemt verder toe bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie.

#### CYP2C19 langzame metaboliseerders

CYP 2C 19 is onderhevig aan genetisch polymorfisme en 2-6 %, de langzame metaboliseerders (LM), zijn homozygoot voor een gemuteerd CYP2C19 allel en hebben derhalve geen functioneel CYP2C19 enzym. De blootstelling in langzame metaboliseerders is meermalen hoger dan in de snelle metaboliseerders.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op speciaal risico voor de mens op basis van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, repeated dose toxiciteit, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL cel hyperplasie en ECL cel carcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van remming van zuursecretie

Intestinale metaplasie werd waargenomen, evenals ook Leydig hyperplasie en benigne Leydig-cel-tumoren. Na 18 maanden behandeling werd retinale atrofie waargenomen. Dit is niet waargenomen bij apen, honden of muizen.

Bij muiscarcinogeniteit studies ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL-cel hyperplasie als ook levertumoren en adenoma of the testis.

De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend.

Onderzoeken bij jonge dieren:

Studies bij jonge ratten (8 weken durende studie, 6 weken toxicokinetische dosis titratiestudie, ontwikkelingsgevoeligheid studie) in pediatrie populatie jonger dan 12 jaar hebben een verhoogde incidentie aangetoond van een verdikking van de hartklep.

De bevindingen werden teruggedraaid of ontwikkelde zich richting omkeerbaarheid na een 4 weken durende herstelperiode zonder geneesmiddelen. Ratten jonger dan postnatale dag 21 (leeftijd vergelijkbaar met ongeveer 2 jaar bij de mens) waren gevoeliger voor de ontwikkeling van een verdikking van de hartklep.

De veiligheidsmarge voor de verwachte blootstelling in de mens is 3 tot 6 keer de blootstelling van jeugdstudies op basis van het AUC op het no-observed-effect level (NOEL) (8 weken durende studie, 6 weken toxicokinetische dosistitratiestudie) of het lowest observed-effect level (LOEL) (ontwikkelingsgevoeligheidsonderzoek).

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

## **6 Farmaceutische gegevens**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Maagsapresistente granules:

Suikerpellets (maïszetmeel en sucrose)

Natriumlaurylsulfaat

Meglumine

Mannitol (E421)

Hypromellose (E464)

Macrogol 6000

Talk (E553b)

Polysorbaat 80 (E433)

Titaniumdioxide (E171)

Metacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer, 1:1, Dispersie 30%

Capsulewand:

Gelatine

Titaniumdioxide (E171)

Natriumlaurylsulfaat

15 mg capsule: quinoline geel (E104)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de originele verpakking ter bescherming tegen vocht.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA/Al/PVC thermogevormde blisterverpakking met Al/PETP/PVC peel-off foliestrip met 7, 14, 15, 28, 30, 35, 56, 60 en 98 maagsapresistente capsules.  
28 en 98 capsules in kalenderverpakking.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7 Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Mylan Pharmaceuticals Ltd  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Ierland

## **8 Nummer(s) van de vergunning voor het in de handel brengen**

Lansoprazol Mylan 15 mg, maagsapresistente capsules	RVG 32791
Lansoprazol Mylan 30 mg, maagsapresistente capsules	RVG 32792

## **9 Datum van eerste verlening van de vergunning/hernieuwing van de vergunning**

11 oktober 2005/ 15 juli 2007

## **10 Datum van herziening van de tekst**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4. en 4.8: 01 juli 2024