

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

RAPILAZOLE 15 mg gastro-resistant capsules, hard

РАПИЛАЗОЛ 15 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

RAPILAZOLE 30 mg gastro-resistant capsules, hard

РАПИЛАЗОЛ 30 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 15 mg ланзопразол (*lansoprazole*).

Всяка капсула съдържа 30 mg ланзопразол (*lansoprazole*).

Помощни вещества: Всяка капсула 15 mg съдържа 95.1-108.7 mg захароза.

Всяка капсула 15 mg съдържа 190.1-217.5 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви капсули, твърди.

Rapilazole 15 mg: Непрозрачни, жълти капсули. Всяка капсула съдържа бели до почти бели сферични стомашно устойчиви гранули.

Rapilazole 30 mg: Непрозрачни, бели капсули. Всяка капсула съдържа бели до почти бели сферични стомашно устойчиви гранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на дуоденална и стомашна язва.
- Лечение на рефлукс езофагит.
- Профилактика на рефлукс езофагит.
- Ерадикация на *Helicobacter pylori* в комбинация с подходяща антибиотична терапия за лечение на *H. Pylori*-свързана язвена болест.
- Лечение на доброкачествени язви на стомаха и дванадесетопръстника, дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, при които се налага продължително лечение с НСПВС.



- Профилактика на язви на стомаха и дванадесетопръстника, при рискови пациенти (виж. т. 4.2), при които се налага продължително лечение с НСПВС.
- Симптоматична гастро-езофагиална рефлуксна болест.
- Синдром на Zollinger-Ellison.

4.2. Дозировка и начин на приложение

За постигане на оптимален ефект, Rapilazole трябва да се приема еднократно дневно сутрин, освен в случай, че се използва за ерадикация на *H. Pylori*, когато приложението му трябва да е два пъти на ден, един път сутрин и един път вечер. Rapilazole трябва да се приема поне 30 минути преди храна (виж. т. 5.2). Капсулите трябва да се поглъщат цели с достатъчно течност.

Лечение на дуоденална язва:

Препоръчителната доза е 30 mg един път дневно за 2 седмици. Ако пациентът не е напълно излекуван за това време, лечението може да продължи в същата доза за още 2 седмици.

Лечение на стомашна язва:

Препоръчителната доза е 30 mg един път дневно за 4 седмици. Язвата обикновено се излекува в рамките на 4 седмици, но ако пациентът не е напълно излекуван за това време, лечението може да продължи в същата доза за още 4 седмици.

Рефлукс езофагит:

Препоръчителната доза лансопразол е 30 mg един път дневно за 4 седмици. Ако пациентът не е напълно излекуван за това време, лечението може да продължи в същата доза за още 4 седмици.

Профилактика на рефлукс езофагит:

15 mg един път дневно. При необходимост дозата може да бъде увеличена до 30 mg дневно.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*:

Когато се избира подходящата терапия е необходимо да се вземат под внимание официалното ръководство за локалната бактериална резистентност, продължителността на лечението (обичайно 7 дни, но понякога до 14 дни) и правилната употреба на антибактериалните продукти.

Препоръчителната доза е 30 mg лансопразол два пъти на ден за 7 дни в комбинация с едно от следващите:



- Clarithromycin 250-500 mg два пъти дневно + amoxicillin 1000 mg два пъти дневно;
- Clarithromycin 250 mg два пъти дневно + metronidazole 400-500 mg два пъти дневно.

Честотата на ерадикация на *H. pylori* достига честота до 90%, когато clarithromycin се комбинира с Rapiazole и amoxicillin или metronidazole.

Шест месеца след успешна ерадикация, рискът от реинфекция е нисък и рецидивирание на заболяването е малко вероятно.

Използването на терапевтичния режим, включващ лансопразол 30 mg два пъти дневно, amoxicillin 1 g два пъти дневно и metronidazole 400-500 mg два пъти дневно, също е изследван. Установена е по-ниска честота на ерадикация при използването на тази комбинация, в сравнение с терапевтичният режим включващ clarithromycin. Тази комбинация може да е по-подходяща при пациенти, които не могат да приемат clarithromycin, като част от ерадиращата терапия, когато локалната резистентност към metronidazole е ниска.

Лечение на доброкачествени язви на стомаха и дванадесетопръстника, дължащи се на употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) при пациенти, при които се налага продължително лечение с НСПВС:

Препоръчителната доза е 30 mg един път дневно за 4 седмици. Ако пациентът не е напълно излекуван за това време, лечението може да продължи в същата доза за още 4 седмици. При рискови пациенти и при трудно повлияващи се язви, вероятно може да се използва по-продължителен терапевтичен курс и/или по-високи дози.

Профилактика на язви на стомаха и дванадесетопръстника, при рискови пациенти (като такива на възраст >65 години или с анамнеза за предишна стомашна или дуоденална язва), при които се налага продължително лечение с НСПВС:

Препоръчителната доза е 15 mg еднократно дневно. При неуспех на терапията може да се използва доза от 30 mg еднократно дневно.

Симптоматична гастро-езофагеална рефлуксна болест:

Препоръчителната доза е 15 mg или 30 mg дневно. Облекчаване на симптомите се получава бързо. Необходимо е индивидуално прецизиране на дозата. Използвани са дози до 180 mg дневно. Ако дневната доза надвишава 120 mg, тя трябва да се приема на две отделни дневни дози.



Синдром на Zollinger-Ellison:

Препоръчителната начална доза е 60 mg дневно. Дозата трябва да бъде индивидуализирана и лечението трябва да продължи колкото е необходимо. Ако симптомите не се повлияват в рамките на 4 седмици с дневна доза от 30 mg се препоръчва допълнително изследване.

Пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане:

Не е необходима допълнителна корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Пациентите със средно степенна или тежка чернодробна дисфункция, трябва да бъдат под периодично наблюдение, като се препоръчва редуциране на дневната доза с 50% (виж. т. 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст:

Поради намален клирънс на лансопразол при пациенти в старческа възраст, може да се наложи корекция на дозата според индивидуалните нужди. Не бива да се надвишава дневна доза от 30 mg, освен при крайно наложителни клинични индикации.

Деца:

Използването на Rапilazole при деца не се препоръчва, поради недостатъчни клинични данни (виж също т. 5.2).

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към активното или към някое от помощните вещества на продукта.

Лансопразол не трябва да се прилага едновременно с атазанавир (виж. т. 4.5).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Както и при другите видове антиулцерозна терапия, преди приложението на лансопразол трябва да се изключи възможността за малигнен стомашен тумор, защото лансопразол може да замаскира симптомите и да забави диагностицирането.

Лансопразол трябва да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробна дисфункция (виж. т. 4.2 и 5.2).



Поради понижаването на стомашната киселинност при лечение с лансопризол е възможно покачване на броя на нормално населяващата стомаха бактериална флора. Лечението с лансопризол може да доведе до леко повишаване на риска от развитие на гастро-интестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter*.

При пациенти страдащи от гастро-дуоденални язви, трябва да се вземе под внимание възможността за *H. Pylori* инфекция като етиологичен фактор.

Поради ограничените данни по отношение на безопасността при пациенти на поддържащо лечение в продължение на повече от 1 година е необходим периодичен преглед на терапията и задълбочена оценка на съотношението полза/риск при тези пациенти. Съобщавани са много редки случаи на колит при пациенти приемащи лансопризол. Поради това, в случай на тежка и/или персистираща диария, терапията трябва да се преустанови.

Лечението за предпазване от развитие на пептична улцерация при пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВС, трябва да се ограничи до високо рисковите пациенти (напр. такива с предшестващо гастро-интестинално кървене, перфорация или улцерация, напреднала възраст, едновременно приложение на лекарствени продукти, за които е известно че повишават възможността за нежелани стомашно-чревни реакции [като кортикостероиди или антикоагуланти], наличие на сериозни придружаващи заболявания или продължителна употреба на максимално допустими дози от НСПВС).

Тъй като Rapilazole съдържа захароза, той е неподходящ при пациенти с вродена непоносимост към фруктоза, глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция или захаразно/изомалтазен дефицит.

4.5. Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефекти на лансопризол върху други лекарствени продукти

Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Лансопризол може да промени абсорбцията на медикаменти, при които стомашното рН е критично за тяхната бионаличност.

Atazanavir:

Едно проучване е показало, че едновременното приложение на лансопризол (60 mg един път дневно) заедно с атазанавир 400 mg при здрави доброволци води до



съществено намаляване на неговата наличност (приблизително 90% понижаване на AUC и C_{max}). Лансопризол не бива да се прилага едновременно с атазанавир (виж. т. 4.3).

Ketoconazole и itraconazole:

Абсорбцията на кетоконазол и итраконазол в гастро-интестиналния тракт се повишава при наличието на стомашна киселина. Поради намалената стомашна киселинност при лечение с лансопризол, това води до неефективна плазмена концентрация на кетоконазол и итраконазол. Затова тази комбинация трябва да се избягва. Този ефект може да бъде наличен и ако лансопризол се комбинира с други вещества с рН зависима абсорбция.

Digoxin:

Едновременното приложение на лансопризол и дигоксин може да доведе до повишаване на плазмените нива на дигоксина. Поради това, в началото и след прекратяване на терапията с лансопризол, плазмените нива трябва да бъдат мониторираны и дозата на дигоксин трябва да се коригира при необходимост.

Лекарствени продукти метаболизиращи се от P450 ензимната система

Лансопризол може да повиши плазмените концентрации на лекарствени вещества, метаболизиращи се от ензимната система P450. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на лансопризол с медикаменти, метаболизиращи се от тази система и имащи тясна терапевтична ширина.

Theophyllin:

Лансопризол намалява плазмените концентрации на теофиллин, което може да намали очаквания терапевтичен ефект на дозата. Необходимо е повишено внимание при комбинирането на тези два медикамента.

Tacrolimus:

Едновременното приложение с лансопризол повишава плазмените нива на такролимус (CYP3A и P-gp сустрат). Лансопризолова експозиция е повишила средната експозиция на такролимус с до 81%. Препоръчва се мониториране на плазмените нива на такролимус в началото и след края на терапия с лансопризол, когато се прилагат едновременно.

Лекарствени продукти транспортиращи се от P-гликопротеин

Установено е, че лансопризол инхибира транспортния протеин P-гликопротеин (P-gp) *in vitro*. Клиничното значение на този ефект не е известно.



Ефекти на други лекарствени продукти върху лансопразол

Лекарствени продукти инхибиращи CYP2C19

Fluvoxamine:

Може да се наложи редуциране на дозата, когато лансопразол се комбинира с CYP2C19 инхибитора флувоксамин. Плазмените концентрации на лансопразол се повишават до 4 пъти.

Лекарствени продукти индуциращи CYP2C19 и CYP3A4

Ензимните индуктори повлияващи CYP2C19 и CYP3A4, като рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*) могат значително да намалят плазмените нива на лансопразол.

Други

Sucralfate/Антиациди:

Сукралфат/Антиациди могат да понижат бионаличността на лансопразол. Поради това лансопразол трябва да се приема поне 1 час след приема на тези медикаменти.

Не са установени клинично значими взаимодействия на лансопразол с нестероидни противовъзпалителни средства.

4.6. Бременност и кърмене

Бременност:

Няма клинични данни за въздействието на лансопразол при приложение по време на бременността при хора. Проведените изследвания върху животни не установяват директни или индиректни увреждащи ефекти по отношение на бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие.

Въпреки това не се препоръчва употребата на лансопразол по време на бременността.

Кърмене:

Не е известно дали лансопразол се екскретира в човешката кърма. Проведените изследвания върху животни са показали, че лансопразол се екскретира в млякото. Поради това трябва да се вземе решение за продължаване/прекъсване на кърменето или за продължаване/прекъсване на лечението с лансопразол при отчитане на ползата от кърменето за детето и ползата от лечението с лансопразол за майката



4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Възможна е появата на някои нежелани реакции, като замайване, световъртеж, нарушение в зрението и сомнолентност (виж. т. 4.8), които могат да намалят способността за реагиране.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Честотата е дефинирана като чести ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), включително изолирани съобщения.

	Чести	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кръвта и лимфната система		Тромбоцитопения, еозинофилия, левкопения	Анемия	Агранулоцитоза, панцитопения
Психични нарушения		Депресия	Безсъние, халюцинации, обърканост	
Нарушения на нервната система	Главоболие, замайване		Безпокойство, световъртеж, парестезии, сомнолентност, тремор	
Нарушения на очите			Смущения в зрението	
Стомашно-чревни нарушения	Гадене, диария, стомашни болки, констипация, повръщане, флатуленция, сухота в устата или гърлото		Глозит, кандидоза на хранопровода, панкреатит, смущения във вкуса	Колит, стоматит
Хепато-билиарни нарушения	Повишаване на чернодробните ензими		Хепатит, жълтеница	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Уртикария, сърбеж, обрив		Петехии, пурпура, косопад, еритема мултиформе, фоточувствителност	Синдром на Steven-Johnson, токсична епидермална некролиза



Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Интестинален нефрит	
Нарушения на възпроизводителната система гърдата			Гинекомастия	
Общи нарушения и ефекти в мястото на приложение	Умора	Едема	Треска, хиперхидроза, ангиоедем, анорексия, импотентност	Анафилактичен шок
Изследвания				Повишаване на холестерола и триглицеридите, хипонатриемия

4.9. Предозиране

Ефектите при предозиране с лансопризол при хора не са известни (въпреки, че острата токсичност вероятно е ниска) и поради това инструкции за лечение не могат да бъдат дадени. Все пак дневни дози до 180 mg лансопризолса прилагани по време на изследвания без да се появят значими нежелани ефекти.

Обърнете се към т. 4.8 за възможни симптоми на предозиране с лансопризол.

В случай на подозирано предозиране, пациентът трябва да бъде проследен. Лансопризол се елиминира слабо чрез хемодиализа. Ако е необходимо може да се направи стомашна промивка, да се даде медицински въглен и симптоматична терапия.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Инхибитори на протонната помпа. АТС Код: A02BC03

Лансопризол е инхибитор на протонната помпа. Той инхибира крайния етап на формиране на стомашната киселина чрез блокиране на активността на H⁺/K⁺-АТФ-аза



на париеталните стомашни клетки. Инхибирането е дозозависимо и обратимо, като ефектът се отнася както за базалната, така и за стимулираната секреция на стомашната киселина. Лансопразол се концентрира в париеталните клетки и става активен в тяхната кисела среда, след което той се свързва със сулфхидрилната група на H^+/K^+ АТФ-азата, предизвиквайки инхибиране на ензимната активност.

Ефект върху секрецията на стомашна киселина: Лансопразол е специфичен инхибитор на протонната помпа на париеталните клетки. Еднократна перорална доза от 30 mg инхибира пентагастрин-стимулираната стомашна солно-кисела секреция в около 80%. След многократно приложение в продължение на 7 дни се постига около 90% инхибиране на стомашната солно-кисела секреция. Той има подобен ефект и върху базалната секреция на стомашната киселина. Еднократна доза от 30 mg намалява базалната секреция с около 70%, като симптомите на пациентите се облекчават още след първата доза. След 8 дни на многократен прием, редуцирането е около 85%. Бързо облекчаване на симптомите се постига от една капсула (30 mg) дневно, като повечето пациенти с дуоденална язва оздравяват в рамките на 2 седмици, а тези със стомашна язва и рефлукс езофагит, в рамките на 4 седмици. Чрез намаляване на стомашната киселинност, лансопразол създава среда в която подходящите антибиотици са ефективни срещу *H. Pylori*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Лансопразол е рацемат от два активни енантиомера, които се биотрансформират в активната форма в киселата среда на париеталните клетки. Тъй като лансопразол се инактивира бързо от стомашната киселина, той се прилага перорално в стомашно-устойчиви форми за системна абсорбция.

Абсорбция и разпределение:

Лансопразол показва висока (80-90%) бионаличност при еднократна доза. Пикови плазмени нива се установяват след 1.5 до 2.0 часа. Приемът на храна забавя скоростта на абсорбция на лансопразол и редуцира бионаличността му с около 50%. Свързването му с плазмените протеини е 97%.

Изследвания са показали, че гранули от отворени капсули имат еквивалентна AUC като тази на интактните капсули, ако гранулите са размесени в малко количество портокалов сок или доматиен сок, смесен с една супена лъжица пюре от ябълки или круши или поръсени с една супена лъжица кисело мляко, пудинг или парче сирене.



Еквивалентна AUC е установена също така при гранули размесени с ябълков сок и приложени през назо-гастрална сонда.

Метаболизъм и елиминиране:

Лансопразол се метаболизира напълно в черния дроб и метаболитите се екскретират чрез бъбреците и жлъчката. Метаболизмът на лансопразол се катализира предимно от ензима CYP2C19. Ензимът CYP3A4 също участва в метаболизма. Плазменият полуживот е в границите от 1 до 2 часа след еднократен или многократен прием при здрави хора. Няма данни за акумулация след многократно приложение при здрави лица. Сулфонови, сулфидни и 5-хидрокси деривати на лансопразол са били установени в плазмата. Тези метаболити имат много слаба или никаква активност.

Едно изследване с ¹⁴C-маркиран лансопразол е показало, че около една трета от приложената радиоактивност е била екскретирана с урината и две трети са установени във фецеса.

Фармакокинетика при пациенти в напреднала възраст

Клирънсът на лансопразол е понижен при възрастните, като елиминационният му полуживот е удължен с около 50% до 100%. Пиковите плазмени нива не са повишени при възрастните.

Фармакокинетика при деца

Оценката на фармакокинетиката при деца на възраст 1-17 години е показала подобна експозиция при сравнение с възрастни в дози от 15 mg за тези с тегло под 30 kg и от 30 mg за тези с тегло над 30 kg. Изследването на дози от 17 mg/m² телесна повърхност или от 1 mg/kg телесно тегло, също установява сравнима експозиция при деца на възраст от 2-3 месеца до една година в сравнение с възрастни.

По-висока експозиция на лансопразол от тази при възрастни се установява при новородени на възраст 2-3 месеца при дози от 1.0 mg/kg телесно тегло, приети еднократно.

Фармакокинетика при чернодробна недостатъчност

При пациенти с леко чернодробно увреждане експозицията на лансопразол се удвоява, а при пациенти с умерено или тежко чернодробно увреждане се увеличава още повече.

CYP2C19 бавни метаболитатори

CYP2C19 е обект на генетичен полиморфизъм, като 2-6% от популацията наречени бавни метаболитатори са хомозиготни по отношение на мутантен CYP2C19 алел и



поради това имат недостиг на функционален CYP2C19 ензим. Експозицията на лансопризол е няколко пъти по-висока при бавните метаболитори в сравнение с екстензивните метаболитори.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хората въз основа на конвенционални изследвания за безопасност, хронична токсичност, репродуктивна токсичност и генотоксичност.

В две изследвания за карциногенност при плъхове, лансопризол е предизвикал дозо-зависима стомашно ECL клетъчна хиперплазия и ECL клетъчни карциноиди, асоциирани с хипергастринемия, поради инхибиране на киселинната секреция. Наблюдавана е също така интестинална метаплазия под формата на Leydig клетъчна хиперплазия и бенигни Leydig клетъчни тумори. След 18 месечно лечение е наблюдавана ретинална атрофия. Това не е установено при маймуни, кучета и мишки. При изследвания за карциногенност при мишки се е развила дозо-зависима стомашно ECL клетъчна хиперплазия, както и чернодробни тумори и аденом на задържан тестис. Клиничното значение на тези данни не е известно.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Капсулно съдържание

Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Натриев лаурилсулфат

Меглумин

Манитол

Хипромелоза

Макрогол 6000

Талк

Полисорбат 80

Титанов диоксид (E171)

Кополимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1), 30 процентна дисперсия

Състав на желатинова капсула

Желатин

Титанов диоксид (E171)



Само за капсулите от 15 mg: хинолиново жълто (E104)

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 (три) години.

6.4. Специални условия на съхранение

При температура под 25°C.

Да се съхранява в оригиналните опаковки за да се предпази от овлажняване.

6.5. Данни за опаковката

Стомашно-устойчиви капсули, твърди в блистери от Al/Al фолио.

По 7, 14, 28,30, 56 и 98 капсули.

Не всички видове опаковка могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Actavis Group PTC ehf

Reykjavikurvegi 76-78

220 Hafnarfjodur

Исландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Октомври 2007 г.

