

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Gasterix 15 mg enterokapseli, kova

Gasterix 30 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kapseli sisältää 15 mg tai 30 mg lansopratsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 15 mg:n kapseli sisältää 60,02 mg sakkaroosia ja yksi 30 mg:n kapseli sisältää 120,03 mg sakkaroosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

Gasterix 15 mg: Kova, koon 3 liivatekapseli, jossa on läpikuultamaton, valkoinen kansiosa ja läpikuultamaton, valkoinen runko-osa. Kapselin sisällä on valkoisia tai beigejä mikrorakeita. Kapselit on merkitty kirjaimella ”L” (kansiosassa) ja numerolla ”15” (runko-osassa) mustalla musteella.

Gasterix 30 mg: Kova, koon 1 liivatekapseli, jossa on läpikuultamaton, valkoinen kansiosa ja läpikuultamaton, valkoinen runko-osa. Kapselin sisällä on valkoisia tai beigejä mikrorakeita. Kapselit on merkitty kirjaimella ”L” (kansiosassa) ja numerolla ”30” (runko-osassa) mustalla musteella.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- refluksiesofagiitin hoito
- refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aiheuttamien haavaumien hoito *H. pylori* häätöhoidossa, jossa käytetään myös samanaikaista asianmukaista antibioottilaitoa
- NSAID-tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvinlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-lääkitystä
- NSAID-tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskiryhmän potilailla (ks. kohta 4.2), jotka tarvitsevat jatkuvaa hoitoa
- oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä.

Gasterix-kapselit on tarkoitettu aikuisten hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, lääkitystä jatketaan samalla annoksella vielä kahden viikon ajan.

Mahahaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan. Haavauma paranee yleensä neljän viikon kuluessa, mutta jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, lääkitystä voidaan jatkaa samalla annoksella vielä neljän viikon ajan.

Refluksiesofagiitti

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä neljän viikon ajan.

Refluksiesofagiitin estohoito

15 mg kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa tasolle 30 mg/vrk.

Helicobacter pylori häätöhoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on huomioitava bakteerien resistenssiä koskevat paikalliset viranomaisohjeet, hoidon kesto (yleisimmin seitsemän päivää mutta joskus jopa 14 päivää) sekä bakteerilääkkeiden asianmukainen käyttö.

Suositusannos on 30 mg Gasterixia kaksi kertaa vuorokaudessa seitsemän päivän ajan yhdistettynä jompaankumpaan seuraavista hoidoista:

- 250–500 mg klaritromysiiniä 2 x /vrk + 1 g amoksisilliiniä 2 x /vrk
- 250 mg klaritromysiiniä 2 x /vrk + 400–500 mg metronidatsolia 2 x /vrk.

Kun klaritromysiiniä käytetään yhdessä lansopratsolin ja amoksisilliinin tai metronidatsolin kanssa, *H. pylori* häätöhoito onnistuu jopa 90 %:ssa tapauksista.

Kuuden kuukauden kuluttua onnistuneesta häätöhoidosta uuden infektion riski on edelleen pieni, joten relapsit ovat epätodennäköisiä.

Tutkimuksissa on arvioitu myös yhdistelmää, johon kuului 30 mg lansopratsolia 2 x /vrk, 1 g amoksisilliiniä 2 x /vrk ja 400–500 mg metronidatsolia 2 x /vrk. Tällä yhdistelmällä saavutettiin huomattavasti paremmat häätöprosentit kuin klaritromysiiniä sisältävillä hoidoilla. Yhdistelmä voi sopia henkilöille, jotka eivät voi käyttää klaritromysiiniä häätöhoitoon, jos paikallinen metronidatsoliresistenssi on vähäinen.

NSAID-tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-lääkitystä

30 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, hoitoa voidaan jatkaa vielä neljän viikon ajan. Riskiryhmien potilailla tai vaikeahoitoisia haavaumia hoidettaessa on todennäköisesti käytettävä pidempää hoitoa aikaa ja/tai suurempaa annosta.

NSAID-tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito riskiryhmän potilailla (esim. yli 65-vuotiaat ja henkilöt, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava), jotka tarvitsevat pitkäaikaista NSAID-hoitoa

15 mg kerran vuorokaudessa. Jos hoito epäonnistuu, on käytettävä 30 mg annosta kerran vuorokaudessa.

Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti

Suositusannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät nopeasti. Annostuksen muuttamista potilaskohtaisesti tulee harkita. Jos oireet eivät lieviy neljän hoitoviikon kuluessa annoksella 30 mg/vrk, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä

Suosittelun aloitusannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annosta on säädettävä potilaskohtaisesti, ja hoitoa tulee jatkaa niin pitkään kuin se on tarpeen. Jopa 180 mg vuorokausiannoksia on käytetty. Jos tarvittava vuorokausiannos on yli 120 mg, se tulee jakaa kahteen annokseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Jos potilaalla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, häntä on seurattava säännöllisesti ja vuorokausiannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät henkilöt

Lansopratsolin puhdistuma iäkkäillä potilailla on tavallista pienempi, joten annostusta tulee ehkä muuttaa potilaskohtaisen tarpeen mukaan. Iäkkäillä potilailla ei pidä käyttää yli 30 mg:n vuorokausiannoksia, ellei siihen ole pakottavaa kliinistä tarvetta.

Pediatriset potilaat

Gasterix -lääkkeen käyttöä lapsilla ei suositella, sillä kliinistä tietoa on vain rajallisesti (ks. myös kohta 5.2). Koska käytettävissä oleva tutkimustieto ei ole osoittanut suotuisia vaikutuksia gastroesofageaalisen refluksitaudin hoidossa alle yksivuotiaille lapsille, hoitoa lansopratsolilla olisi vältettävä.

Antotapa

Parhaiden tulosten saavuttamiseksi Gasterix -lääke on otettava kerran vuorokaudessa aamuisin lukuun ottamatta *H. pylorin* häätöhoitoa, jolloin lääke otetaan kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla.

Gasterix -kapselit on otettava vähintään 30 minuuttia ennen ruokailua (ks. kohta 5.2). Kapselit niellään kokonaisina nesteen kera.

Jos potilaan on vaikea niellä kapselit, kliininen tutkimus ja käytäntö ovat osoittaneet, että kapselit voidaan avata ja rakeet sekoittaa pieneen määrään vettä, omena-/tomaattimehua tai sirotella pieneen määrään pehmeää ruokaa (kuten jogurttia tai omenasosetta). Kapselit voidaan myös avata ja rakeet sekoittaa 40 ml:aan omenamehua nenä-mahaletkun kautta annettaviksi (ks. kohta 5.2). Lääke on otettava heti sen jälkeen, kun suspensio tai seos on valmistettu.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muitakin mahahaavaumalääkityksiä käytettäessä, malignin mahakasvaimen mahdollisuus on suljettava pois, kun mahahaavaa hoidetaan lansopratsolilla, sillä lansopratsoli saattaa peittää oireet ja viivästyttää pahanlaatuisen kasvaimen toteamista.

Lansopratsolin samanaikaista käyttöä sellaisten HIV-proteaasin estäjien kanssa, joiden imeytyvyys on riippuvainen mahalaukun happamasta pH-arvosta (esim. atatsanaviiri ja nelfinaviiri), ei suositella, sillä yhteiskäyttö johtaa näiden lääkkeiden hyötyosuuden merkittävään heikkenemiseen (ks. kohta 4.5).

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten lansopratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, sekavuutta, kouristeluja, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja jäädä

huomaamattomiksi. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista olisi harkittava ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista sekä säännöllisin välein sen aikana, sekä tilanteissa, joissa potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

B12-vitamiinin imeytymiseen kohdistuva vaikutus

Muiden happoa salpaavien lääkkeiden tavoin lansopratsoli saattaa heikentää B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä alhaisen mahan happamuustason (tai hapon puutteen) vuoksi. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joiden B12-varastot ovat alhaiset tai joilla on riski heikentyneeseen B12-vitamiinin imeytymiseen pitkäaikaisen hoidon yhteydessä, sekä jos puutteeseen viittaavia oireita ilmenee.

Lansopratsolin käytössä on syytä varovaisuuteen potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Muiden protonipumpun estäjien (PPI-lääkkeiden) tavoin lansopratsoli voi lisätä ruoansulatuskanavan normaalien bakteerien määrää. Tämä saattaa lisätä ruoansulatuskanavan infektioriskiä (esim. *Salmonella*, *Campylobacter* ja *Clostridium difficile*).

Maha- tai pohjukaissuolihaavapotilaiden kohdalla *H. pylori*-infektion mahdollinen osuus haavan etiologiassa on otettava huomioon.

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä antibioottien kanssa *H. pylori*n häätöhoidossa, on noudatettava myös kyseisten antibioottien käyttöohjeita.

Yli vuoden jatkuneen ylläpohoidon turvallisuudesta on vain rajallisesti tietoa, joten tällaista hoitoa olisi arvioida säännöllisesti ja sen riskit ja haitat on punnittava perusteellisesti säännöllisin välein.

Lansopratsolihoitoa saaneilla potilailla on hyvin harvoin ilmoitettu koliittia. Jos potilaalla ilmenee vaikeaa ja/tai sitkeää ripulia, hoidon lopettamista tulee harkita.

Jos lansopratsolia käyttävällä potilaalla ilmenee sitkeää ripulia, on lansopratsolin käyttö lopetettava, ellei lääkettä käytetä osana *H. pylori*n häätöhoitoa. Tämä siksi, että on olemassa riski mikroskooppiselle koliitille ja siihen liittyvälle kollageenisäikeiden paksuntumiselle tai tulehdussolujen infiltraatiolle paksusuolen limakalvon alaisiin soluihin. Suurimmassa osassa tapauksista mikroskooppisen koliitin oireet häviävät lansopratsolihoitoon lopettamisen myötä.

Jatkuvaa NSAID-hoitoa tarvitsevien potilaiden kohdalla peptisten haavaumien estohoitoa olisi rajoitettava vain riskiryhmiin [esim. aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto, perforaatio tai haavauma, korkea ikä, samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään lisäävän yläruoansulatuskanavan haittavaikutusten todennäköisyyttä (esim. kortikosteroidit tai antikoagulantit), vakavat samanaikaiset muut sairaudet tai suurimpien suositeltujen NSAID-annosten pitkäaikainen käyttö].

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettyinä, saattavat lievästi suurentaa riskiä lonkan, ranteen tai selkärangan murtumille. Tämä koskee pääasiassa iäkkäitä potilaita tai tilanteita, joissa on myös muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voisi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa on noudatettava voimassa olevia klinisiä hoitosuosituksia ja heidän on saatava riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjien käyttöön on hyvin harvoissa tapauksissa liittynyt SCLE-tapauksia. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja potilaalla ilmenee myös nivelkipua, on potilaan

nopeasti hakeuduttava lääkärin hoitoon. Terveystieteiden ammattilaisen on tällöin harkittava lansopratsolivalmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE:tä, voi tämän haittavaikutuksen riski olla tavallista suurempi myös muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Gasterix -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastrinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Apuaineet

Sakkarosi

Gasterix sisältää sakkarosia, joten potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosin imeytymishäiriö tai sakkarosi-isomaltasasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lansopratsolin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Lansopratsoli voi vaikuttaa sellaisten lääkkeiden imeytymiseen, joiden kohdalla mahan pH-arvolla on keskeisen tärkeä vaikutus biologiseen hyötyosuuteen.

HIV-proteasiin estäjät

Lansopratsolin samanaikaista käyttöä sellaisten HIV-proteasiin estäjien kanssa, joiden imeytyvyys on riippuvainen mahalaukun happamasta pH-arvosta (esim. atatsanaviiri ja nelfinaviiri), ei suositella, sillä yhteiskäyttö johtaa näiden lääkkeiden hyötyosuuden merkittävään heikkenemiseen (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli

Mahahappo tehostaa ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Lansopratsolin anto voi johtaa siihen, että ketokonatsolin ja itrakonatsolin pitoisuudet jäävät hoitotason alapuolelle, joten yhdistelmän käyttöä tulee välttää.

Digoksiini

Lansopratsolin ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa digoksiinipitoisuuksia plasmassa, joten digoksiinin pitoisuutta on seurattava huolellisesti ja digoksiiniannosta on tarvittaessa muutettava lansopratsolihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten samanaikainen käyttö saattaa johtaa suurentuneisiin ja pitkittyneisiin metotreksaatin ja/tai metotreksaattimetaboliitin pitoisuuksiin seerumissa. Tämä voi mahdollisesti johtaa metotreksaattitoksisuuksiin. Näin ollen lansopratsolihoidon tilapäistä keskeyttämistä on harkittava, jos potilas tarvitsee suuria metotreksaattiannoksia.

Varfariini

60 mg:n lansopratsoliannosten ja varfariinin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut varfariinin farmakokinetiikkaan tai INR-arvoon. Suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa on kuitenkin raportoitu protonipumpun estäjähoitoa ja varfariinia samanaikaisesti saaneilla potilailla. INR-arvon

nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa tavallisesta poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa kuolemaan. Samanaikaista lansopratsoli- ja varfariinihoitoa saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon suurenemisen ja protrombiiniajan pitenemisen varalta, etenkin samanaikaista hoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

Sytokromi P450-entsyymien metaboloimat lääkeaineet

Lansopratsoli voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, kun lansopratsolin kanssa käytetään tämän entsyymin kautta metaboloituvia lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on kapea.

Teofylliini

Lansopratsoli pienentää teofylliinipitoisuutta plasmassa, jonka seurauksena annoksesta odotettavissa oleva kliininen vaikutus voi heikentyä. Potilaiden tilaa on seurattava samanaikaisen lansopratsoli- ja teofylliinihoidon yhteydessä.

Takrolimuusi

Lansopratsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusipitoisuuksia plasmassa (takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp:n substraatti). Lansopratsolialtistus on lisännyt keskimääräistä takrolimuusialtistusta jopa 81 %. Takrolimuusipitoisuutta plasmassa on hyvä seurata samanaikaista lansopratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

P-glykoproteiinin kuljettamat lääkeaineet

Lansopratsolin on todettu estävän kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa *in vitro*. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset lansopratsoliin

CYP2C19-entsyymiä estävät lääkeaineet

Fluvoksamiini

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä CYP2C19-entsyymin toimintaa estävän fluvoksamiinin kanssa, annoksen pienentämistä on hyvä harkita. Lansopratsolipitoisuudet plasmassa suurenevät jopa nelinkertaisiksi.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat lääkeaineet

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää lansopratsolipitoisuutta plasmassa huomattavasti.

Muut

Sukralfaatti/Antasidit

Sukralfaatti/antasidit saattavat pienentää lansopratsolin biologista hyötyosuutta. Siksi lansopratsoli on otettava vasta, kun em. lääkkeiden ottamisesta on kulunut vähintään 1 tunti.

Tulehduskipulääkkeet (NSAID)

Lansopratsolilla ei ole osoitettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia NSAID-tulehduskipulääkkeiden kanssa, mutta varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Lansopratsolin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Varotoimenpiteenä lansopratsolin raskaudenaikaista käyttöä suositellaan vältettävän.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö lansopratsoli ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu lansopratsolin erittyvän maitoon.

Päätettäessä imetyksen ja lansopratsolihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja lansopratsolihoidon edut äidille.

Hedelmällisyys

Lansopratsolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Rotilla lansopratsoli ei vaikuttanut naaraiden eikä urosten fertiiliteettiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käytön yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten huimausta, kierto- ja huimausta, näköhäiriöitä tai uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tässä tapauksessa reaktiokyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Yleisyys tuntematon
Veri- ja imukudos		Trombosytopenia eosinofilia leukopenia	Anemia	Agranulosytoosi, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen Sokki	
Aineenvaihdunta ja ravitus					Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vakava hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan
Veri ja imukudos		Trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia	Anemia	Agranulosytoosi, pansytopenia	
Psykkiset häiriöt		Masennus	Hallusinaatiot, sekavuus, unettomuus		Näköharhat
Hermosto	Päänsärky, huimaus		Uneliaisuus, kierto- ja huimaus, parestesiat, levottomuus, vapina		
Silmät			Näköhäiriöt		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, ripuli, vatsakivut,		Pankreatiitti, ruokatorven kandidiaasi,	Koliitti, stomatiitti	

	ummetus, oksentelu, ilmavaivat, kuiva suu tai nielu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)		makuhäiriöt ja kielitulehdus		
Maksa ja sappi	Kohonneet maksaentsyymi-arvot		Hepatiitti, ikterus		
Iho ja ihonalainen kudosis	Urtikaria, kutina, ihottuma		<i>Erythema multiforme</i> , petekiat, hiustenlähtö, valoherkkyys ja purppura	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Subakuutti kutaaninen <i>lupus erythematosus</i> (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Nivelkivut, lihaskivut, lonkka-, rante- tai selkärankamurtumat (ks. kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatie			Interstitiaali-nefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsytys	Turvotus	Angioedeema, impotenssi, liihakiloilu, ruokahaluttomuus ja kuume		
Tutkimukset				Kohonneet kolesteroli- ja triglyseridipitoisuudet, hyponatremia	

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea.

4.9 Yliannostus

Lansopratsoliyliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta (joskin akuutti toksisuus on todennäköisesti vähäistä), joten hoito-ohjeita ei voida antaa. Tutkimuksissa on kuitenkin annettu jopa 180 mg:n

vuorokausiannoksia lansopratsolia suun kautta ja jopa 90 mg:n vuorokausiannoksia lansopratsolia laskimoon ilman merkitseviä hättävää vaikutuksia.

Lansopratsoliyliannostuksen mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8.

Jos yliannostusta epäillään, potilasta on seurattava. Lansopratsoli ei eliminoidu merkitsevästi hemodialyysissä. Tarvittaessa suositellaan mahan tyhjentämistä, lääkehiiltä ja oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät
ATC-koodi: A02BC03

Lansopratsoli on mahan protonipumppujen estäjä. Se estää mahahapon muodostumisen viimeistä vaihetta estämällä H^+/K^+ ATP-aasin toimintaa mahalaukun parietaalisoluissa. Esto on annosriippuvainen ja korjautuva, ja vaikutus kohdistuu sekä basaaliseen että stimuloituun mahahapon eritykseen. Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja aktivoituu niiden happamassa ympäristössä, jonka seurauksena se reagoi H^+/K^+ ATP-aasin sulfhydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymin toiminnan.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Lansopratsoli estää spesifisesti parietaalisolujen protonipumppujen toimintaa. Suun kautta otettu kerta-annos lansopratsolia estää noin 80 % pentagastrinin stimuloimasta mahahapon erityksestä. Seitsemän päivää kestäneen toistuvan päivittäisen annon jälkeen lääkkeellä pystytään estämään noin 90 % mahahapon erityksestä. Lansopratsolilla on vastaava vaikutus mahahapon basaaliseen eritykseen. Suun kautta otettu 30 mg:n kerta-annos vähentää basaalista eritystä noin 70 %, joten potilaiden oireet lievittyvät jo ensimmäisestä annoksesta alkaen. Kahdeksan päivän toistuvan annon jälkeen väheneminen on noin 85 %. Yksi kapseli (30 mg) vuorokaudessa lievittää oireita nopeasti. Useimmat pohjukaissuolihaavapotilaat paranevat kahden viikon kuluessa ja mahahaava- ja refluksiesofagiittipotilaat neljän viikon kuluessa. Lansopratsoli vähentää mahan happamuutta ja luo näin olosuhteet, joissa sopivat antibiootit voivat vaikuttaa tehokkaasti *H. pyloriin*.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

5.2 Farmakokineetiikka

Lansopratsoli on rasemaatti, jonka kaksi aktiivista enantiomeeria biotransformoituvat parietaalisolujen happamassa ympäristössä vaikuttavaan muotoon. Mahahappo inaktivoi nopeasti lansopratsolia, joten se annetaan suun kautta enteropäällysteisessä muodossa (muodoissa) systeemisen imeytymisen saavuttamiseksi.

Imeytyminen ja jakautuminen

Lansopratsolikerta-annoksen biologinen hyötyosuus on suuri (80–90 %). Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1,5–2 tunnin kuluessa. Ruoan nauttiminen hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja vähentää biologista hyötyosuutta noin 50 %. Aine sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Tutkimuksissa on osoitettu, että avatuista kapseleista otetuilla rakeilla saavutetaan samanlainen AUC kuin avaamattomalla kapselilla, jos rakeet sekoitetaan pienen määrään appelsiini-, omena tai

tomaattimehua tai ruokalusikalliseen omena- tai päärynäsosetta tai ripotellaan ruokalusikalliseen jogurttia, vanukasta tai raejuustoa. Ekvivalentteja AUC-arvoja on saavutettu myös antamalla omenamehuun sekoitetut rakeet nenämahaletkun kautta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Lansopratsoli metaboloituu suuressa määrin maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä munuaisten että sapen kautta. Lansopratsolin metaboliaa katalysoi lähinnä CYP2C19-entsyymi. Myös CYP3A4 osallistuu metaboliaan. Kerta-annoksen tai toistuvaisannosten jälkeen eliminaation puoliintumisaika terveiden tutkimushenkilöiden plasmassa vaihtelee 1 ja 2 tunnin välillä. Terveillä henkilöillä ei ole todettu aineen kertymistä elimistöön toistuvaisannosten jälkeen. Lansopratsolin sulfoni-, sulfidi- ja 5-hydroksyylijohdoksia on havaittu plasmassa. Nämä metaboliitit estävät erityistä vain hyvin vähäisessä määrin tai eivät lainkaan.

Tulokset tutkimuksesta, jossa käytettiin ¹⁴C-hiilellä merkittyä lansopratsolia, viittaavat siihen, että noin kolmannes annetusta säteilyannoksesta erittyi virtsaan ja kaksi kolmannesta ulosteeseen.

Erityispopulasryhmät

Iäkkäät henkilöt

Iäkkäillä potilailla lansopratsolin puhdistuma on tavallista pienempi, ja eliminaation puoliintumisaika on noin 50–100 % tavallista pidempi. Aineen huippupitoisuudet plasmassa eivät ole suurentuneet iäkkäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

Kun lansopratsolin farmakokinetiikkaa arvioitiin 1–17-vuotiailla lapsilla, altistus oli samanlainen kuin aikuisilla, kun käytetyt annokset olivat 15 mg (alle 30 kg:n painoiset lapset) ja 30 mg (tätä painavimmat). Tutkittaessa vähintään 2–3 kk:n ja enintään yhden vuoden ikäisiä lapsia todettiin myös, että 17 mg/m²:n tai 1 mg/kg:n suuruisilla annoksilla saavutettiin aikuisten altistukseen verrattavissa olevat lansopratsolialtistukset.

Lansopratsolialtistuksen on todettu olevan suurempi kuin aikuisilla, kun alle 2–3 kk:n ikäisiä lapsia on hoidettu 1,0 mg/kg:n ja 0,5 mg/kg:n suuruisilla kerta-annoksilla.

Maksan vajaatoiminta

Lansopratsolialtistus kaksinkertaistuu potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, ja suurenee huomattavasti enemmän potilailla, joilla on kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymien suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. 2–6 % väestöstä on homotsygoottisia mutantti-CYP2C19-alleelin suhteen, jolloin heillä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Hitailla metaboloijilla lansopratsolialtistus on monin kerroin suurempi kuin nopeilla metaboloijilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kahdessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotilla lansopratsoli aiheutti annosriippuvaista mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä olivat yhteydessä haponerityksen estosta johtuvaan hypergastrinemiaan.

Myös intestinaalista metaplasiaa, kiveksen välisolujen (Leydigin solujen) hyperplasiaa ja hyvänlaatuisia välisolukasvaimia havaittiin. 18 kuukauden hoidon jälkeen havaittiin verkkokalvoatrofiaa. Tätä ei todettu apinoilla, koirilla tai hiirillä.

Hiirellä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa kehittyi mahan ECL-solujen hyperplasiaa, maksakasvaimia ja kiveksen verkon adenoomaa.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Enterorakeet:

Sokeripallot (sakkaroosi, maissitärkkelys),
povidoni (K-30),
natriumlauryylisulfaatti,
natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A),
trinatriumfosfaatti x 12 H₂O,
hypromelloosi,
talkki,
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30 % dispersio,
trietyylisitraatti,
titaanidioksidi (E 171).

Kapselikuori:

Runko:

Titaanidioksidi (E 171),
liivate.

Kansiosa:

Titaanidioksidi (E 171),
liivate.

Painomuste:

Shellakka,
propyleeniglykoli,
ammoniumhydroksidi,
kaliumhydroksidi,
musta rautaoksidi (E 172).

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Gasterix 15 mg enterokapselit säilyvät 56 vuorokautta kapselipurkin avaamisen jälkeen.

Gasterix 30 mg enterokapselit 7, 14 tai 28:n kapselin purkeissa säilyvät 28 vuorokautta pakkauksen avaamisen jälkeen.

Gasterix 30 mg enterokapselit 49, 50 tai 56 kapselin purkeissa säilyvät 56 vuorokautta pakkauksen avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C:ssa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (alumiini/alumiini).
HDPE-purkit, joissa PP:stä valmistetut sulkimet ja kuivatusaine.

Pakkauskoot:

7, 7 x 1, 10, 10 x 1, 14, 14 x 1, 28, 28 x 1, 30, 30 x 1, 50, 50 x 1, 50 x 1 (sairaalapakkaus), 56, 56 x 1, 60, 60 x 1, 90, 90 x 1, 98, 98 x 1, 100, 100 x 1 enterokapselia läpipainopakkauksissa ja 7, 14, 28, 49, 50, 56, 98 (2 x 49), 100 (2 x 50) enterokapselia purkeissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 33910
30 mg: 33911

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.5.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.3.2019