

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lansoprazol Krka 15 mg enterokapseli, kova
Lansoprazol Krka 30 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 15 mg lansopratsolia
Yksi kapseli sisältää 30 mg lansopratsolia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi 15 mg kapseli sisältää 80,6 mg sakkaroosia.
Yksi 30 mg kapseli sisältää 161,2 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova.

Lansoprazol Krka 15 mg: valkoinen/punaruskea gelatiinienterokapseli. Yksi kapseli sisältää valkoisia tai vaalean ruskeita tai vaalean punaisia enteropäällysteisiä rakeita.

Lansoprazol Krka 30 mg: valkoinen gelatiinienterokapseli. Yksi kapseli sisältää valkoisia tai vaalean ruskeita tai vaalean punaisia enteropäällysteisiä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Refluksiesofagiitin hoito
- Refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aiheuttamien haavaumien hoito
- *H. pylori* häättöhoitossa, jossa käytetään myös samanaikaista asianmukaista antibioottihoitoa
- NSAID-tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten 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.

Lansoprazol Krka on tarkoitettu aikuisille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Parhaiden tulosten saavuttamiseksi Lansoprazol Krka tulee ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin lukuun ottamatta *H. Pylorin* häätöhoitoa, jolloin hoito tulee ottaa kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla.

Pohjukaissuolihaavan hoito:

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluessa, lääkitystä jatketaan samalla annoksella vielä kahden viikon ajan.

Mahahaavan hoito:

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Haavauma paranee yleensä 4 viikon kuluessa, mutta jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluessa, lääkitystä voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitti:

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajankuluessa, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitin estohoito:

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

Helicobacter pylorin häätöhoito:

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa tulee ottaa huomioon bakteerien resistenssiä koskevat paikalliset viranomaisohjeet, hoidon kesto (yleisimmin 7 päivää mutta joskus jopa 14 päivää) sekä bakteerilääkkeiden asianmukainen käyttö.

Suositusannos on 30 mg lansopratsolia kaksi kertaa vuorokaudessa 7 päivän ajan yhdistettynä jompaankumpaan seuraavista yhdistelmistä:

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. pylorin* häätöhoito onnistuu jopa 90 %:ssa tapauksista.

Kuuden kuukauden kuluttua onnistuneesta häätöhoidosta uuden infektion riski on 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 korkeammat häätöprosentit kuin klaritromysiiniä sisältävillä hoidoilla. Yhdistelmä voi sopia henkilöille, jotka eivät voi käyttää klaritromysiiniä häätöhoitoon, jos paikallinen metronidatsoliresistenssi on vähäinen.

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

30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajankuluessa, hoitoa voidaan jatkaa vielä 4 viikon ajan. Riskiryhmien potilailla tai vaikeahoitoisia haavaumia hoidettaessa tulee todennäköisesti käyttää pidempää hoitoa 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, voidaan käyttää 30 mg annosta kerran vuorokaudessa.

Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti:

Suositusannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät nopeasti. Annoksen muuttamista potilaskohtaisesti tulee harkita. Jos oireet eivät lieydy 4 hoitoviikon kuluessa annoksella 30 mg/vrk, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä:

Suosittelun aloitusannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annosta tulee muuttaa 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 keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, häntä tulee seurata säännöllisesti ja vuorokausiannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät:

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

Pediatriset potilaat:

Lansoprazol Krka -kapseleiden käyttöä lapsilla ei suositella, sillä kliinistä tietoa on rajallisesti (ks. myös kohta 5.2). Koska käytettävissä oleva tutkimustieto ei ole osoittanut suotuisia vaikutuksia gastroesofageaalisen refluksitaudin hoidossa alle yksivuotiailla lapsilla, hoitoa lansopratsolilla tulisi välttää.

Antotapa

Lansoprazol Krka tulee ottaa vähintään 30 minuuttia ennen ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapselit nielaistaan kokonaisina nesteen kera.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voidaan avata, mutta sisältöä ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Lansopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaaasin estäjien (kuten atatsanaviirin ja nefliviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaaasin estäjien biologista hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.5).

B12-vitamiinin imeytymiseen kohdistuva vaikutus

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

Lansopratsolin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta potilailla, joilla on keskivaikkea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Kuten kaikki protonipumpun estäjät (PPI), lansopratsoli saattaa suurentaa ruoansulatuskanavan normaalien bakteerien määrää. Tämä voi suurentaa ruoansulatuskanavan bakteeri-infektioiden riskiä (esim. *Salmonella*, *Campylobacter* ja *Clostridium difficile*).

Maha- tai pohjukaissuolihaavapotilaiden kohdalla *H. pylori* -infektion mahdollinen osuus haavan etiologiassa tulee ottaa huomioon.

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä antibioottien kanssa *H. pylorin* häättöhoidossa, myös kyseisten antibioottien käyttöohjeita tulee noudattaa.

Yli vuoden jatkuneen ylläpito-hoidon turvallisuudesta on vain rajallisesti tietoa, joten tällaista hoitoa tulisi arvioida säännöllisesti ja sen riskit ja haitat tulisi punnita perusteellisesti säännöllisin välein.

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

Jatkuvaa NSAID-hoitoa tarvitsevien potilaiden kohdalla peptisten haavaumien estohoito tulisi rajoittaa vain riskiryhmiin (esim. aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto, perforaatio tai haavauma, korkea ikä, samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään lisäävän yläruoansulatuskanavan haittavaikutuksien todennäköisyyttä [esim. kortikosteroidit tai antikoagulantit], vakava samanaikainen sairaustekijä tai suurimpien suositeltujen NSAID-annosten pitkäaikainen käyttö).

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita hoidettiin protonipumpun estäjillä, kuten lansopratsolilla, vähintään kolmen kuukauden ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Potilailla saattaa esiintyä vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristuksia, heitehuimausta ja kammiotakykardiaa, mutta oireet voivat alkaa vaivihkaa ja jäädä huomioimatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia parani magnesiumkorvaushoidon ja protonipumpun estäjän lopettamisen jälkeen.

Jos potilaan hoidon arvioidaan kestävän pitkään, tai jos protonipumpun estäjä käytetään samanaikaisesti digoksiinin tai hypomagnesemiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim.

diureettien) kanssa, hoitohenkilökunnan tulee harkita magnesiumpitoisuuden määrittystä ennen protonipumpun estäjien aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Protonipumpun estäjät, etenkin suurina annoksina ja pitkään käytettyinä (yli vuosi), saattavat hieman suurentaa lonkka-, ranne- ja selkärankamurtumien riskiä erityisesti iäkkäillä ja potilailla, joilla on muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten perusteella murtuminen kokonaisriski protonipumpun estäjä käytettäessä suurenee 10-40 %. Muut riskitekijät voivat olla osasyynä riskin suurenemiseen. Potilaita, joilla on osteoporoosin riski, on hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan ja heidän kalsiumin ja D-vitamiinin riittävästä saannista on huolehdittava.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin subakuutin kutaanisen lupus erythematosusin (SCLE). Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Lansoprazol Krka -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutus laboratorikokeisiin

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

Lansoprazol Krka sisältää sakkaroosia ja natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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 lääkevalmisteisiin

Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Lansopratsoli voi vaikuttaa muiden sellaisten lääkkeiden imeytymiseen, joiden kohdalla mahan pH-arvo vaikuttaa keskeisellä tavalla biologiseen hyötyosuuteen.

HIV-proteasiin estäjät:

Lansopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteasiin estäjien (kuten atatsanaviirin ja nelfinaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteasiin estäjien biologista hyötyosuutta merkittävästi (ks. kohta 4.4).

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli:

Mahahappo voimistaa 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 digoksiinin pitoisuuksia plasmassa. Tästä syystä digoksiinin pitoisuuksia plasmassa tulee seurata huolellisesti, ja digoksiiniannosta tulee tarvittaessa muuttaa lansopratsolihoitoon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Metotreksaatti:

Suurten metotreksaattiannosten samanaikainen käyttö voi suurentaa metotreksaatin ja/tai sen metaboliitin pitoisuutta seerumissa ja pitää pitoisuudet suurina tavallista pidempään, mikä voi aiheuttaa metotreksaattiin liittyviä toksisia vaikutuksia. Suuriannoksisessa metotreksaattihoidossa voi olla tarpeen harkita lansopratsolihoitoon tilapäistä keskeyttämistä.

Varfariini:

Lansopratsolin (60 mg) ja varfariinin samanaikainen anto ei vaikuttanut varfariinin farmakokinetikkaan tai INR-arvoon. Protonipumpun estäjiä ja varfariinia samanaikaisesti saaneilla potilailla on kuitenkin raportoitu suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa. INR-arvon nousu ja protrombiiniajan piteneminen voivat johtaa normaalista poikkeaviin verenvuotoihin ja jopa kuolemaan. Lansopratsolia ja varfariinia samanaikaisesti saavia potilaita on mahdollisesti seurattava INR-arvon nousun ja protrombiiniajan pitenemisen varalta, etenkin yhteiskäyttöä aloitettaessa tai lopetettaessa.

Sytokromi P450-entsyymien metaboloimat lääkeaineet

Lansopratsoli voi suurentaa CYP3A4:n metaboloimien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun lansopratsolin kanssa käytetään tämän entsyymin metaboloimia lääkevalmisteita, joiden terapeuttinen leveys on kapea.

Teofylliini:

Lansopratsoli pienentää teofylliinin pitoisuutta plasmassa, jolloin annoksen odotettu kliininen vaikutus voi heikentyä. Lansopratsolia ja teofylliiniä samanaikaisesti saavia potilaita on seurattava.

Takrolimuusi:

Lansopratsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa. (Takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp:n substraatti.) Lansopratsolialtistus lisäsi keskimääräistä takrolimuusialtistusta jopa 81 %. Takrolimuusin pitoisuuksia 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 lääkevalmisteiden vaikutukset lansopratsoliin

CYP2C19-entsyymiä estävät lääkeaineet

Fluvoksamiini:

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

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat lääkeaineet

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

Muut

Sukralfaatti/Antasidit:

Sukralfaatti/antasidit saattavat pienentää lansopratsolin biologista hyötyosuutta. Tästä syystä lansopratsoli tulee ottaa vasta, kun näiden lääkevalmisteiden ottamisesta on kulunut vähintään 1 tunti.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus:

Lansopratsolin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoa. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Varoimenpiteenä lansopratsolin raskaudenaikaista käyttöä suositellaan vältettävän.

Imetys:

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

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

Hedelmällisyys:

Ei ole tietoja lansopratsolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Lansopratsoli ei vaikuttanut uros- eikä naarasrottien hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Käytön yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia kuten huimausta, kierto- ja 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos		Trombositopenia, eosinofilia, leukopenia	Anemia	Agranulosytoosi, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen sokki	

Aineenvaihdunta ja ravitsemus					Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Unettomuus, hallusinaatiot, sekavuus		Näköharhat
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus		Levottomuus, kierto- ja kiertohuimaus, parestesiat, uneliaisuus, vapina		
Silmät			Näköhäiriöt		
Ruoansulatus-elinistö	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahan pohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)		Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makujen muuttuminen	Koliitti, stomatiitti	
Maksa- ja sappi	Kohonneet maksaentsyymiarvot		Maksa-tulehdus, ikterus		
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma, kutina, ihottuma		Petekiat, purppura, hiustenlähtö, erythema multiforme, valoherkkyys	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Subakuuttinen kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, lonkka-, ranne- tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaalinen nefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Turvotus	Kuume, voimakas hikoilu,		

			angioedeema, ruoka- haluttomuus, impotenssi		
Tutkimukset				Kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiar- vot, hyponatremi- a	

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

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 vuorokausiannoksia lansopratsolia suun kautta ja jopa 90 mg vuorokausiannoksia lansopratsolia laskimoon ilman merkitseviä haittavaikutuksia.

Lansopratsoliyliannostuksen mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8.

Jos yliannostusta epäillään, potilasta tulee seurata. Lansopratsoli ei eliminoidu merkitsevästi hemodialyysissä. Tarvittaessa suositellaan mahan tyhjentämistä, lääkeliitä 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 mahan parietaalisoluissa. Esto on annosriippuvainen ja korjautuva, ja vaikutus kohdistuu sekä basaalisesti että stimuloituun mahahapon eritykseen. Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja aktivoituu niiden happamassa ympäristössä, jolloin se reagoi H⁺/K⁺ATP-aasin sulfhydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymien toiminnan.

Vaikutus mahahapon eritykseen:

Lansopratsoli estää spesifisesti parietaalisolujen protonipumppujen toimintaa. Oraalinen kerta-annos lansopratsolia estää noin 80 % pentagastrinin stimuloimasta mahahaponerityksestä. Seitsemän päivää kestäneen toistuvan päivittäisen annon jälkeen lääkkeellä pystytään estämään noin 90 % mahahaponerityksestä. Lansopratsolilla on vastaava vaikutus mahahapon basaaliseseen eritykseen. Oraalinen 30 mg 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 nopeasti oireita. Useimmat pohjukaissuolihaavapotilaat paranevat 2 viikon kuluessa ja mahahaava- ja refluksiesofagiittipotilaat 4 viikon kuluessa. Lansopratsoli vähentää mahan happamuutta ja luo näin olosuhteet, joissa sopivat antibiootit voivat vaikuttaa tehokkaasti *H. pyloriin*.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus 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 Farmakokinetiikka

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.

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 eritystä vain hyvin vähäisessä määrin tai eivät lainkaan.

¹⁴C-hiilellä merkittyä lansopratsolia käyttäneen tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että noin kolmannes annetusta säteilyannoksesta erittyi virtsaan ja kaksi kolmannesta ulosteeseen.

Erityispotilasryhmät

lääkkäät

Ikäikäillä potilailla lansopratsolin puhdistuma on tavallista pienempi, ja eliminaation puoliintumisaika $t_{1/2}$ noin 50–100 % tavallista suurempi. Aineen huippupitoisuudet plasmassa eivät suurentuneet ikäikäillä potilailla.

Pediatriset potilaat

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

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

Maksan vajaatoiminta

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

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymien suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. 2–6 % väestöstä on homotsygoottisia mutanti-CYP2C19-alleelin suhteen, joten 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, lisääntymistoksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kahdessa karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla lansopratsoli aiheutti annosriippuvaista mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä olivat yhteydessä hypergastrinemiaan ja haponerityksen estoon. 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

Sokerirakeet (sakkaroosi, maissitärkkelys)

Povidoni

Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti

Natriumlauryylisulfaatti

Metakryylihapo – etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) –dispersio 30%
Talkki
Makrogoli
Titaanidioksidi (E171)
Polysorbaatti 80

Kapselikuori:

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172) (vain 15 mg:n kapselit)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Kestoaika purkin ensimmäisestä avaamisesta on 3 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytys alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polyetyleeni (HDPE) muovipurkki, jossa polypropyleenikorkki.
14, 28, 56 kapselin purkit sisältävät yhden 2 gramman silikageeli-kosteudenpoistokapselin.
98 kapselin purkki sisältää kaksi (2 x 2 g) silikageeli-kosteudenpoistokapselia.
Pakkauskoot: 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

Läpipainopakkaus (laminoitu OPA/Al/PVC-folio/alumiinifolio)
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 49, 56 ja 98 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 18957

30 mg: 18958

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.01.2005/21.01.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.9.2020