

VALMISTEYHTEENVETO

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 gelatiinierokapseli. Yksi kapseli sisältää valkoisia tai vaalean ruskeita tai vaalean punaisia enteropäällysteisiä rakeita.

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lansoprazol Krka on tarkoitettu aikuisille.

- Maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Refluksiesofagiitin hoito
- Refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aiheuttamien haavaumien hoito *H. pylori* häätöhoitossa, 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.

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 ajan kuluessa, 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 Lansoprazol Krka -valmistetta 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 Lansoprazol Krka -valmisteen 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 huonommat 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 potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-lääkitystä:

30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluessa, 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 vuorokaudessa. Oireet lievittyvät nopeasti. Annoksen muuttamista potilaskohtaisesti tulee harkita. Jos oireet eivät lievi 4 hoitoviikon kuluessa annoksella 30 mg/vrk, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä:

Suosittelu 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.

Erityispotilasryhmät

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) ja nuorilla eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa on todettu löydöksiä, joiden merkitystä ihmisille ei tällä hetkellä tunneta (ks. kohta 5.3). 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 nesteiden 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

Malignit mahakasvaimet

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

HIV-proteaaasin estäjät

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.

Maksan vajaatoiminta

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

Ruoansulatuskanavan bakteeri-infektiot

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* häätöhoidossa, myös kyseisten antibioottien valmisteyhteenvetoissa annettuja käyttöohjeita tulee noudattaa.

Pitkäaikaishoito

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

Ruoansulatuskanavaan liittyvät häiriöt

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

Samanaikainen tulehduskipulääkkeiden (NSAID) käyttö

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 suosittelujen NSAID-annosten pitkäaikainen käyttö).

Hypomagneemia

Vaikeaa hypomagneemiaa on harvoin raportoitu potilailla, joita hoidettiin protonipumpun estäjillä (PPI), kuten lansopratsolilla, vähintään kolmen kuukauden ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Potilailla saattaa esiintyä vakavia hypomagneesemian oireita, kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristuksia, heitehuimausta ja kammiotakykardiaa, mutta oireet voivat alkaa vaivihkaa ja jäädä huomioimatta. Hypomagneemia voi johtaa hypokalsemiaan ja/tai hypokalemiaan (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla hypomagneemia (ja hypomagneesiaan liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) parani magnesiumkorvaushoidolla ja protonipumpun estäjän lopettamisen jälkeen.

Jos potilaan hoidon arvioidaan kestävän pitkään, tai jos protonipumpun estäjä käytetään samanaikaisesti digoksiinin tai hypomagneesiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. diureettien) kanssa, hoitohenkilökunnan tulee harkita magnesiumpitoisuuden määrittystä ennen protonipumpun estäjien aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Luunmurtumat

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 murtumien kokonaisriski protonipumpun estäjiä 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 laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Lansoprazol Krka -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriniipitoisuudet 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

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiinipuutos, 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 keskeisen tärkeällä tavalla biologiseen hyötyosuuteen.

HIV-proteaaasin estäjät:

Lansopratsolin ja imeytyvyytensä osalta mahalaukun happamasta pH-arvosta riippuvaisten HIV-proteaaasin estäjien (kuten atatsanaviirin ja nelfinaviirin) yhteiskäyttöä ei suositella, sillä yhteiskäyttö pienentää tällaisten HIV-proteaaasin 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 lansopratsolihoiton 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 lansopratsolihoiton 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 klininen 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

Taulukkomuotoinen yhteenveto haittavaikutuksista

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 esiintyvyyden arviointiin). Kaikkien markkinoille tulon jälkeen raportoitujen haittavaikutusten yleisyyttä ei voida arvioida, joten siksi nämä mainitaan frekvenssillä ”tuntematon”. Haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä kussakin yleisyysluokassa.

Esiintymis- tiheys Elinjärjes- telmäluokka	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos		Trombocyto- penia*, eosinofilia, leukopenia*	Anemia	Agranulo- sytoosi*, pansytopenia *	
Immuuni- järjestelmä				Anafylakti- nen sokki*	
Aineenvaihdunta ja ravitseus					Hypomagne- semia*, hypokalsemi a*† ja hypokalemia *†
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Unettomuus, hallusinaatit, sekavuus		Näköharhat
Hermosto	Päänsärky, heite- huimaus		Levottomuus, kiertohuimaus, parestesiat, uneliaisuus, vapina		
Silmät			Näköhäiriöt		
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, Mahanpoh- jan rauhasten polyypit (hyvänlaa-		Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makujen muuttuminen	Koliitti*, stomatiitti	

	tuiset)				
Maksa ja sappi	Kohonneet maksa-entsyymi-arvot		Maksatulehdus, ikterus		
Iho ja ihonalainen kudos	Nokkosihottuma, kutina, ihottuma		Petekiat, purppura, hiustenlähtö, erythema multiforme, valoherkkyys	Stevens-Johnsonin oireyhtymä*, toksinen epidermaalinen nekrolyysi*	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus* (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu, lihaskipu, lonkka-, ranne- tai selkärangamurtuma (ks. kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaali-nefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys	Turvotus	Kuume, voimakas hikoilu, angioedeema, ruokahaluttomuus, impotenssi		
Tutkimukset				Kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiarvot, hyponatremia	

* Markkinoille tulon jälkeen havaittuja haittavaikutuksia

† Hypokalsemia ja/tai hypokalemia voivat liittyä olemassa olevaan hypomagnesemiaan (ks. kohta 4.4)

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, 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 mahan parietaalisoluissa. Esto on annosriippuvainen ja korjautuva, ja vaikutus kohdistuu sekä basaaliseen että stimuloituun mahahapon eritykseen. Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja aktivoituu niiden happamassa ympäristössä, jolloin se reagoi H⁺/K⁺ATP-aasin sulfhydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymin 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 basaaliseen 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 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 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 erityistä 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.

Erytispotilasryhmät

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla lansopratsolin puhdistuma on tavallista pienempi, ja eliminaation puoliintumisaika on noin 50–100 % tavallista suurempi. Aineen huippupitoisuudet plasmassa eivät suureneet iäkkäillä 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 painavammat). 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-entsyymin suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. 2–6 % väestöstä on homotsygoottisia mutanti-CYP2C19-alleelin suhteen, joten heillä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymää (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 mahahaponerityksen 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 annoksesta riippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa, maksakasvaimia ja kiveksen verkon adenoomaa.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Nuorilla eläimillä suoritettut tutkimukset

Nuorilla rotilla suoritetuissa tutkimuksissa (8 viikkoa kestänyt tutkimus, 6 viikkoa kestänyt toksikokineettinen annostitraustutkimus, kehitykseen liittyvä herkkyystutkimus), jotka kuvastavat alle 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden ryhmää, on todettu lisääntynyttä sydänläppien paksuuntumisen esiintyvyyttä. Nämä löydökset olivat korjaantuvia tai korjaantumiseen taipuvaisia, kun tilannetta tarkasteltiin neljän viikon lääkkeettömän toipumisjakson lopussa. Alle 21 päivän ikäisillä nuorilla rotilla (joiden ikä vastaa noin kaksivuotiaista ihmistä) havaittiin muita nuoria rottia suurempi taipumus sydänläppien paksuuntumiseen. Turvallisuusmarginaali oletettuun ihmisten altistustasoon nähden oli nuorilla eläimillä suoritetuissa tutkimuksissa noin 3–6-kertainen NOEL- (8 viikkoa kestänyt tutkimus, 6 viikkoa kestänyt toksikokineettinen annostitraustutkimus) tai LOEL-tasojen (kehitykseen liittyvä herkkyystutkimus) AUCarvojen perusteella (NOEL = no-observed-effect-level, eli korkein taso ilman todettua vaikutusta; LOEL = lowest-observed-effect-level, eli alhaisin taso, jolla todettu vaikutus).

Näiden tulosten merkitys alle 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden kannalta on tuntematon

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 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aika purkin ensimmäisestä avaamisesta on 4 kuukautta.

6.4 Säilytys

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

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.
Pakkaus koot: 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

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

Kaikkia pakkaus kokoja 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

12.10.2022

Lisätietoä tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lansoprazol Krka 15 mg enterokapslar, hårda

Lansoprazol Krka 30 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller lansoprazol 15 mg

En kapsel innehåller lansoprazol 30 mg

Hjälpämne med känd effekt:

En 15 mg kapsel innehåller 80,6 mg sackaros.

En 30 mg kapsel innehåller 161,2 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård.

Lansoprazol Krka 15 mg: Vit/röd-brunaktiga enterokapslar av gelatin. Varje kapsel innehåller vita till svagt bruna eller rosafärgade enterodragerade granulatkor.

Lansoprazol Krka 30 mg: Vita enterokapslar av gelatin. Varje kapsel innehåller vita till svagt bruna eller rosafärgade enterodragerade granulatkor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lansoprazol Krka är indicerat för vuxna.

- Behandling av duodenalsår och ventrikelsår
- Behandling av refluxesofagit
- Profylax av refluxesofagit
- Behandling av NSAID-relaterade benigna ventrikelsår och duodenalsår hos patienter som behöver fortsatt NSAID-behandling
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombination med lämplig antibiotikaterapi för behandling av *H. pylori*-relaterade sår
- Profylax till patienter med ökad risk (se avsnitt 4.2) för NSAID-relaterade ventrikelsår och duodenalsår, vilka behöver fortsatt NSAID-behandling
- Behandling av symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom
- Zollinger-Ellisons syndrom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För optimal effekt skall Lansoprazol Krka tas en gång dagligen på morgonen, utom när det används för *H. pylori*-eradikering då behandling skall ske två gånger per dag, en gång på morgonen och en gång på kvällen.

Behandling av duodenalsår:

Rekommenderad dos är 30 mg en gång dagligen under 2 veckor. För de patienter vars sår inte läkts inom denna tid, fortsätter behandling med samma dos i ytterligare 2 veckor.

Behandling av ventrikelsår:

Rekommenderad dos är 30 mg en gång dagligen under 4 veckor. Såret läks vanligen inom 4 veckor, men för de patienter vars sår inte läkts inom denna tid, kan behandling med samma dos fortsätta i ytterligare 4 veckor.

Behandling av refluxesofagit:

Rekommenderad dos är 30 mg en gång dagligen under 4 veckor. För de patienter vars sår inte läkts inom denna tid, kan behandling med samma dos fortsätta i ytterligare 4 veckor.

Profylax av refluxesofagit:

15 mg en gång dagligen. Dosen kan vid behov ökas upp till 30 mg dagligen.

Eradikering av *Helicobacter pylori*:

Vid val av lämplig kombinationsbehandling bör hänsyn tas till officiella lokala riktlinjer för bakterieresistens, behandlingstid (vanligen 7 dagar, men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibakteriella medel.

Rekommenderad dos är 30 mg av Lansoprazol Krka två gånger dagligen under 7 dagar i kombination med något av följande:

klaritromycin 250–500 mg två gånger dagligen + amoxicillin 1 g två gånger dagligen

klaritromycin 250 mg två gånger dagligen + metronidazol 400–500 mg två gånger dagligen

Resultaten av *H. pylori*-eradikering då klaritromycin har kombinerats med antingen amoxicillin eller metronidazol ger eradikeringsgrader på upp till 90 %, då det används i kombination med Lansoprazol Krka.

Sex månader efter framgångsrik eradikeringsbehandling är risken för återinfektion låg och återfall är därför osannolikt.

Behandlingsregimer med lansoprazol 30 mg två gånger dagligen, amoxicillin 1 g två gånger dagligen och metronidazol 400–500 mg två gånger dagligen har också undersökts. Lägre eradikeringsgrader observerades med denna kombination än med behandlingsregimer som omfattade klaritromycin. Den kan vara lämplig för patienter som inte kan ta klaritromycin som del av en eradikeringsbehandling, då den lokala resistensen mot metronidazol är låg.

Behandling av NSAID-relaterade benigna ventrikelsår och duodenalsår hos patienter som behöver fortsatt NSAID-behandling:

30 mg en gång dagligen under 4 veckor. Hos patienter vars sår inte har läkt helt kan behandlingen fortsätta ytterligare 4 veckor. Patienter med ökad risk eller med sår som har svårt att läka bör troligen behandlas under längre tid och/eller med högre dos.

Profylax till patienter med ökad risk för NSAID-relaterade ventrikelsår och duodenalsår (såsom patienter > 65 år eller med anamnes på ventrikelsår eller duodenalsår), vilka behöver fortsatt NSAID-behandling:

15 mg en gång dagligen. Om behandlingen misslyckas bör dosen 30 mg en gång dagligen användas.

Behandling av symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom:

Rekommenderad dos är 15 mg eller 30 mg dagligen. Symtomlindring uppnås snabbt. Individuell dosjustering bör övervägas. Om symtomen inte lindras inom 4 veckor med en daglig dos på 30 mg rekommenderas ytterligare undersökningar.

Särskilda populationer

Zollinger-Ellisons syndrom:

Rekommenderad initial dos är 60 mg en gång dagligen. Dosen bör anpassas individuellt och behandlingen bör fortsätta så länge behov kvarstår. Dagliga doser på upp till 180 mg har använts. Om doser högre än 120 mg dagligen krävs, bör dosen fördelas på två doseringstillfällen.

Nedsatt njurfunktion:

Det behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion:

Patienter med måttlig eller allvarlig leversjukdom skall kontrolleras regelbundet och 50 % reduktion av den dagliga dosen rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre:

På grund av reducerad clearance av lansoprazol hos äldre kan det vara nödvändigt med en dosjustering baserad på individuella behov. Till äldre bör en daglig dos på 30 mg inte överskridas om det inte finns tvingande kliniska indikationer.

Pediatrisk population:

Lansoprazol Krka rekommenderas inte till barn beroende på otillräckliga kliniska data (se även avsnitt 5.2) och det finns biverkningar som setts i juvenila djurstudier, vars relevans hos människa för närvarande är okänd (se avsnitt 5.3). Behandling av små barn under 1 år ska undvikas då tillgängliga data inte har visat på önskad effekt vid behandling av gastroesofagal refluxsjukdom.

Administreringssätt

Lansoprazol Krka skall tas minst 30 minuter före maten (se avsnitt 5.2). Kapslarna skall sväljas hela med vätska.

När det gäller patienter som har svårt att svälja; kapslarna kan tömmas men innehållet får ej tuggas eller malas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Gastrisk malignitet

Liksom när det gäller andra behandlingar mot magsår skall möjligheten för malign ventrikeltumör uteslutas vid behandling av ventrikelsår med lansoprazol, eftersom lansoprazol kan maskera symtomen och fördröja diagnosen.

HIV-proteashämmare

Samtidig behandling rekommenderas inte för lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av surt intragastriskt pH-värde, såsom atazanavir och nelfinavir, på grund av påtagligt minskad biotillgänglighet (se avsnitt 4.5).

Påverkan på vitamin B₁₂-absorption

Lansoprazol kan, liksom övriga syrahämmande läkemedel, minska absorptionen av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med reducerade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad vitamin B₁₂-absorption vid långtidsbehandling eller om motsvarande symtom uppkommer.

Nedsatt leverfunktion

Lansoprazol skall användas med försiktighet till patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier

Lansoprazol kan, i likhet med alla protonpumpshämmare, förväntas öka mängden bakterier som normalt finns i mag-tarmkanalen. Detta kan leda till ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella*, *Campylobacter* och *C. difficile*.

Hos patienter med ventrikel-/duodenalsår bör övervägas om *H. pylori*-infektion kan vara en etiologisk faktor.

Om lansoprazol används i kombination med antibiotika för eradikering av *H. pylori*, skall även produktresumé för antibiotika följas.

Långtidsbehandling

Eftersom det finns begränsade säkerhetsdata på patienter som fått underhållsbehandling under längre tid än 1 år, skall regelbunden omprövning av behandlingen och noggrann bedömning av risker och fördelar göras hos dessa patienter.

Gastrointestinala sjukdomar

Mycket sällsynta fall av kolit har rapporterats hos patienter som tagit lansoprazol. Vid allvarlig och/eller ihållande diarré bör därför avbrytande av behandling övervägas.

Samtidig administrering av NSAID

Behandling för att förebygga peptiska sår hos patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling skall begränsas till högriskpatienter (t.ex. tidigare mag-tarmblödning, perforering eller ulcus, framskriden ålder, samtidig användning av läkemedel kända att öka sannolikheten för övre gastrointestinala biverkningar [t.ex. kortikosteroider eller antikoagulantia], förekomst av en

allvarlig komorbiditetsfaktor eller långvarig användning av NSAID i högsta rekommenderade doser).

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har i sällsynta fall rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom lansoprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hypomagnesemi kan leda till hypokalcemi och/eller hypokalemi (se avsnitt 4.8). De flesta patienter med hypomagnesemi (och hypokalcemi och/eller hypokalemi relaterad till hypomagnesemi) förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Benfrakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Lansoprazol Krka. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Lansoprazol Krka avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Lansoprazol Krka innehåller socker och natrium

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lansoprazols effekter på andra läkemedel

Läkemedel med pH-beroende absorption

Lansoprazol kan störa absorptionen av läkemedel för vilka ventrikelns pH är en viktig faktor för oral biotillgänglighet.

HIV-proteashämmare:

Samtidig behandling rekommenderas inte för lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av intragastriskt surt pH-värde, såsom atazanavir och nelfinavir, på grund av betydligt minskad biotillgänglighet (se avsnitt 4.4).

Ketokonazol och itraconazol:

Absorptionen av ketokonazol och itraconazol från mag-tarmkanalen förbättras av närvaro av magsyra.

Administrering av lansoprazol kan leda till subterapeutiska koncentrationer av ketokonazol och itraconazol och kombinationen bör undvikas.

Digoxin:

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan leda till förhöjda plasmanivåer av digoxin.

Plasmanivåerna av digoxin bör därför kontrolleras och digoxindosen vid behov justeras vid insättande och utsättande av lansoprazolbehandling.

Metotrexat:

Samtidig användning av höga doser metotrexat kan höja och förlänga serumnivåerna av metotrexat och/eller dess metabolit, vilket eventuellt kan leda till metotrexattoxicitet. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i lansoprazolbehandlingen behöva övervägas.

Warfarin:

Samtidig administrering av lansoprazol 60 mg och warfarin påverkade inte warfarins farmakokinetik eller INR. Det har dock funnits rapporter om ökat INR och ökad protrombintid hos patienter med samtidig användning av protonpumpshämmare och warfarin. Ökat INR och ökad protrombintid kan leda till onormal blödning och till och med dödsfall. Patienter med samtidig lansoprazol- och warfarinbehandling kan behöva kontrolleras avseende ökat INR och ökad protrombintid, särskilt vid insättning eller utsättning av samtidig behandling.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym

Lansoprazol kan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Försiktighet bör iakttas om lansoprazol kombineras med läkemedel som metaboliseras av detta enzym och som har ett smalt terapeutiskt fönster.

Teofyllin:

Lansoprazol sänker plasmakoncentrationerna av teofyllin, vilket kan minska den förväntade kliniska effekten av dosen. Patienter bör övervakas vid samtidig behandling med lansoprazol och teofyllin.

Takrolimus:

Samtidig administrering av lansoprazol höjer plasmakoncentrationerna av takrolimus (ett CYP3A- och P-gp-substrat). Lansoprazol exponering ökade den genomsnittliga exponeringen för takrolimus med upp till 81 %. Kontroll av plasmakoncentrationerna av takrolimus rekommenderas vid insättande och utsättande av samtidig behandling med lansoprazol.

Läkemedel som transporteras av P-glykoprotein

Lansoprazol har observerats hämma transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Den kliniska relevansen för detta är inte känd.

Andra läkemedels effekter på lansoprazol

Läkemedel som hämmar CYP2C19

Fluvoxamin:

Dosreduktion kan övervägas vid kombination av lansoprazol och CYP2C19-hämmaren fluvoxamin.

Plasmakoncentrationerna av lansoprazol ökar upp till 4 gånger.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och CYP3A4

Enzyminducerare som påverkar CYP2C19 och CYP3A4 såsom rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*) kan sänka plasmakoncentrationerna av lansoprazol markant.

Övriga

Sukralfat/antacida:

Sukralfat/antacida kan minska lansoprazols biotillgänglighet. Därför bör lansoprazol tas minst 1 timme efter intag av dessa läkemedel.

Inga kliniskt signifikanta interaktioner av lansoprazol med icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel har visats, även om inga formella interaktionsstudier har genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av lansoprazol hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Som en försiktighetsåtgärd bör användning av lansoprazol undvikas under graviditet.

Amning

Det är inte känt om lansoprazol utsöndras i bröstmjölk. Djurstudier har visat utsöndring av lansoprazol i mjölk.

Vid beslut om huruvida amning ska fortsätta/avbrytas eller om behandling med lansoprazol ska fortsätta/avbrytas skall amningens nytta för barnet vägas mot lansoprazolbehandlingens nytta för modern.

Fertilitet

Inga humandata avseende effekten av lansoprazol på fertilitet finns tillgängliga. Hos rätta påverkades inte manlig och kvinnlig fertilitet av lansoprazol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, svindel, synstörningar och somnolens kan förekomma (se avsnitt 4.8). Vid dessa besvär kan reaktionsförmågan vara nedsatt.

4.8 Biverkningar

Lista över biverkningar i tabellform

Frekvenserna definieras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$); ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). De biverkningar som rapporterades under perioden efter marknadsföring inkluderas också i tabellen under frekvenskategorin ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Frekvens Organ-system	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni*, eosinofili, leukopeni*	Anemi	Agranulocytos*, pancytopeni*	
Immunsystemet				Anafylaktisk chock*	
Metabolism och nutrition					Hypomagneseми*, hypokalcemi* †, hypokalemi* †
Psykiska störningar		Depression	Sömlöshet, hallucinationer, förvirring		Synhallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel		Rastlöshet, svindel, parestesi, somnolens, tremor		
Ögon			Synstörningar		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré, magsmärtor, förstoppning, kräkningar, flatulens, torr mun eller hals, funduskörtelpolyper (godartade)		Glossit, candidiasis i esofagus, pankreatit, smakstörningar	Kolit*, stomatit	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzymnivåer		Hepatit, ikterus		
Hud och subkutan vävnad	Urticaria, klåda, hudutslag		Petekier, purpura, håravfall, erythema multiforme, ljuskänslighet	Stevens-Johnsons syndrom*, toxisk epidermal nekrolys*	Subakut kutan lupus erythematosus* (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala		Artralgi, myalgi,			

systemet och bindväv		höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)			
Njurar och urinvägar			Interstitiell nefrit		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Ödem	Feber, hyperhidros, angioödem, anorexi, impotens		
Undersökningar				Förhöjda kolesterol- och triglycerid-nivåer, hyponatremi	

* Biverkning som rapporterats efter godkännande för försäljning.

† Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterad till förekomsten av hypomagnesemia (se avsnitt 4.4)

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering av lansoprazol hos människa är inte kända (även om den akuta toxiciteten troligen är låg) och följaktligen kan anvisningar om behandling inte lämnas. Dagliga doser på upp till 180 mg lansoprazol oralt och upp till 90 mg lansoprazol intravenöst har emellertid administrerats i prövningar utan några signifikanta biverkningar.

Möjliga symtom på överdosering av lansoprazol anges i avsnitt 4.8.

Vid misstänkt överdosering skall patienten övervakas. Lansoprazol elimineras inte i någon betydande grad vid hemodialys. Vid behov rekommenderas ventrikeltömning, kol och symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC03

Lansoprazol är en protonpumpshämmare. Det hämmar det sista steget vid bildningen av magsyra genom att hämma aktiviteten hos H⁺/K⁺ ATPas i ventrikelns parietalceller. Hämmningen är dosberoende och reversibel och effekten gäller både basal och stimulerad sekretion av magsyra. Lansoprazol koncentreras i parietalcellerna och blir aktivt i den sura miljön, varpå det reagerar med sulfhydrylgruppen i H⁺/K⁺ATPas, vilket medför hämning av enzymaktiviteten.

Effekt på magsyrasekretionen:

Lansoprazol är en specifik hämmare av parietalcellens protonpump. En oral engångsdos av lansoprazol hämmar pentagastrinstimulerad sekretion av magsyra med ca 80 %. Efter upprepad daglig administrering i sju dagar, uppnås ca 90 % hämning av magsyrasekretionen. Det har motsvarande effekt på den basala sekretionen av magsyra. En oral engångsdos på 30 mg minskar den basala sekretionen med ca 70 % och patientens symptom lindras följaktligen redan efter första dosen. Efter åtta dagars upprepad administrering är reduktionen ca 85 %. Snabb symptomlindring uppnås med en kapsel (30 mg) dagligen. De flesta patienter med duodenalsår tillfrisknar inom 2 veckor och patienter med ventrikelsår och refluxesofagit inom 4 veckor. Genom att sänka surhetsgraden i ventrikeln, skapar lansoprazol en miljö i vilken lämpliga antibiotika kan ha effekt mot *H. pylori*.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Lansoprazol är ett racemat av två aktiva enantiomerer, som metaboliseras till den aktiva formen i parietalcellernas sura miljö. Eftersom lansoprazol snabbt inaktiveras av magsyra, sker oral administrering i enterodragerad form för att få systemisk absorption.

Absorption och distribution

Lansoprazol har hög (80–90 %) biotillgänglighet efter en engångsdos. Maximala plasmakoncentrationer uppnås inom 1,5–2,0 timmar. Intag av föda sänker absorptionshastigheten för lansoprazol och minskar biotillgängligheten med ca 50 %. Plasmaproteinbindningen är 97 %.

Metabolism och eliminering

Lansoprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern och metaboliterna utsöndras via både njur- och gallvägar. Lansoprazols metabolism katalyseras huvudsakligen av enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrar också till metabolismen. Halveringstiden för eliminering i plasma varierar mellan 1 och 2 timmar efter engångsdoser eller upprepade doser hos friska försökspersoner. Det finns inget belägg för ackumulering efter upprepade doser hos friska

försökspersoner. Sulfon-, sulfid- och 5- hydroxyderivat av lansoprazol har identifierats i plasma. Dessa metaboliter har mycket liten eller ingen antisekretorisk effekt.

En studie med ¹⁴C-märkt lansoprazol visade att ungefär en tredjedel av den administrerade radioaktiva dosen utsöndrades i urinen och två tredjedelar återfanns i feces.

Särskilda patientpopulationer

Äldre

Clearance av lansoprazol är reducerad hos äldre, med en ökad elimineringshalveringstid på ca 50– 100 %. De maximala plasmanivåerna var inte förhöjda hos äldre.

Pediatrik population

Utvärdering av farmakokinetiken hos barn i åldern 1–17 år visade likartad exponering som hos vuxna i doser på 15 mg hos barn med en kroppsvikt under 30 kg och 30 mg hos dem med högre kroppsvikt.

Undersökning av en dos på 17 mg/m² kroppsytta eller 1 mg/kg kroppsvikt medförde också en exponering för lansoprazol hos barn i åldern 2–3 månader och upp till 1 år, vilken var jämförbar med den hos vuxna.

Högre exponering för lansoprazol, jämfört med hos vuxna, har observerats hos barn under 2–3 månaders ålder i doser på 1,0 mg/kg och 0,5 mg/kg kroppsvikt givet som engångsdos.

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen för lansoprazol är fördubblad hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och ännu mycket större hos patienter med måttligt och allvarligt nedsatt leverfunktion.

Långsamma CYP2C19-metaboliserare

CYP2C19 uppvisar genetisk polymorfism och 2–6 % av populationen, som kallas långsamma metaboliserare, är homozygota för en muterad CYP2C19-allel och saknar därför ett funktionellt CYP2C19-enzym. Exponeringen för lansoprazol är flerfaldigt högre hos långsamma metaboliserare än hos snabba metaboliserare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa.

I två karcinogenicitetsstudier på råttor gav lansoprazol dosrelaterad ECL-cellshyperplasi och ECL-cellskarcinoider i magsäcken i samband med hypergastrinemi på grund av hämmad syrasekretion. Även intestinal metaplasi observerades, liksom Leydigcellhyperplasi och benigna Leydigcellstumörer. Efter 18 månaders behandling observerades retinal atrofi. Detta har ej setts hos apa, hund eller mus.

I karcinogenicitetsstudier på mus utvecklades dosrelaterad ECL-cellshyperplasi liksom levertumörer och adenom i rete testis.

Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

Juvenila djurstudier:

Studier på juvenila råttor (8 veckors studie, 6 veckors toxikokinetisk dositeringsstudie, utvecklingskänslighetsstudie) visar på en ökad incidens av hjärtklaffsförtjockning. Förändringarna återgick eller hade en trend på återgång efter en 4 veckors läkemedelsfri återhämningsperiod. Juvenila råttor yngre än postnatal dag 21 (motsvarande ca 2 års ålder hos människa) var känsligare för utveckling av hjärtklaffsförtjockning. Säkerhetsmarginalen för den förväntade exponeringen hos människa ligger mellan spannet 3-6 gånger exponeringen i de juvenila studierna sett till AUC vid ingen-observerad-effektnivå (NOEL) (8 veckors studie, 6 veckors toxikokinetisk dositeringsstudie) eller lägsta-observerade-effektnivån (LOEL) (utvecklingskänslighetsstudie).
Relevansen av dessa fynd för pediatrika patienter under 12 års ålder är oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sockersfärer (sackaros, majsstärkelse)
Povidon
Dinatriumvätefosfatdihydrat
Natriumlaurilsulfat
Metakrylsyra- etyl-akrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %
Talk
Makrogol
Titandioxid (E171)
Polysorbat 80

Kapsel skal:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (endast i 15 mg) (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Hållbarheten av bruten förpackning (burk) är 4 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.
Förvaras i originalförpackningen.
Tillslut förpackningen (burken) väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastförpackningar av polyeten (HDPE) med ett polypropen lock. Behållare med 14, 28 och 56 kapslar innehåller en 2 g torkkapsel av silikagel. Behållare med 98 kapslar innehåller två torkkapslar (2x2 g) av silikagel.

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 56 och 98 kapslar.

Blistерförpackningar: (laminerad OPA/Al/PVC-folie - aluminiumfolie)

Förpackningsstorlekar: 7, 14, 28, 49, 56 och 98.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm, Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 18957

30 mg: 18958

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.01.2005/21.01.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12.10.2022

Ytterligare information om detta läkemedel finns på webbplatsen för Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea www.fimea.fi.