

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lansoprazole HEXAL 15 mg kovat enterokapselit
Lansoprazole HEXAL 30 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 15 mg tai 30 mg lansopratsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

15 mg: Yksi kova enterokapseli sisältää enintään 108,7 mg sakkaroosia.

30 mg: Yksi kova enterokapseli sisältää enintään 217,5 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

15 mg:

Läpikuultamaton, keltainen, kova liivatekapseli, jonka sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia enteropäällysteisiä pellettejä.

30 mg:

Läpikuultamaton, valkoinen, kova liivatekapseli, jonka sisällä on valkoisia tai melkein valkoisia enteropäällysteisiä pellettejä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lansoprazole HEXALia käytetään seuraavien tilojen hoitoon:

- maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- refluksiesofagiitin hoito
- refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aiheuttamien haavaumien hoito *H. pylori* häätöhoidossa, 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

Pohjukaisuo-lihaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 2 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 4 viikon ajan. Haavauma paranee yleensä 4 viikon kuluessa, mutta jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, 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 kuluttua, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitin estohoito

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

***H. pylori*in 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. pylori*in 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 pohjukaisuo-lihaavojen hoito potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa NSAID-lääkitystä

30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei ole parantunut täysin tämän ajan kuluttua, 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 pohjukaisuo-lihaavojen estohoito riskiryhmän potilailla (esim. yli 65-vuotiaat ja henkilöt, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaisuo-lihaava), 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. Annoksen muuttamista potilaskohtaisesti tulee harkita. Jos oireet eivät lieviy 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.

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).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

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

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

Antotapa

Parhaiden tulosten saavuttamiseksi Lansoprazole HEXAL tulee ottaa kerran vuorokaudessa aamuisin lukuun ottamatta *H. Pylorin* häätöhoitoa, jolloin hoito tulee ottaa kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla. Lansoprazole HEXAL tulee ottaa vähintään 30 minuuttia ennen ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapselit nielaistetaan kokonaisina nesteeseen kera.

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

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.

Muiden protonipumpun estäjien (PPI-lääkkeiden) tavoin lansopratsoli voi lisätä ruoansulatuskanavan normaalien bakteerien määrää. Tämä saattaa lisätä bakteerien (esim. *Salmonella*, *Campylobacter* ja erityisesti sairaalahoidossa olevilla potilailla *Clostridium difficile*) aiheuttamien maha-suolikanavan infektioiden riskiä.

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 4.5). Jos lansopratsolin käyttö HIV-proteaasin estäjien kanssa on välttämätöntä, suositellaan tarkkaa kliinistä seurantaa.

Pitkäaikainen (useita vuosia kestävä), päivittäinen hoito millä tahansa hapon eritystä estävällä lääkkeellä voi vähähappoisuudesta tai hapottomuudesta johtuen heikentää syanokobalamiinin (B12-vitamiinin) imeytymistä. Syanokobalamiinin puutos on otettava huomioon potilailla, joilla on Zollinger-Ellison oireyhtymä ja muita pitkäaikaista hoitoa vaativia patologisia liikaeritykseen liittyviä sairauksia sekä potilailla, joiden B12-vitamiinivarastot ovat alhaiset tai joilla on riski heikentyneeseen B12-vitamiinin imeytymiseen (kuten iäkkäät) pitkäaikaisen hoidon yhteydessä tai jos puutteeseen viittaavia oireita ilmenee.

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

Lansopratsolin aiheuttaman mahan vähähappoisuuden voidaan olettaa lisäävän ruuansulatuskanavan normaalien bakteerien määrää mahassa. Lansopratsolihoito voi lisätä jossakin määrin ruuansulatuskanavan infektorisia (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*).

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 käyttöohjeita tulee noudattaa.

Yli vuoden jatkuneen ylläpito-hoidon turvallisuudesta on vain rajallisesti tietoa, joten tällaista hoitoa tulisi arvioida säännöllisesti ja sen riskit ja hyödyt tulisi arvioida perusteellisesti näillä potilailla 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 ruuansulatuskanavan verenvuoto, perforaatio tai haavauma, korkea ikä, samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään lisäävän yläruuansulatuskanavan haittavaikutuksien todennäköisyyttä [esim. kortikosteroidit tai antikoagulantit], vakava samanaikainen sairaustekijä tai suurimpien suositeltujen NSAID-annosten pitkäaikainen käyttö).

Munuaisten vajaatoiminta

Lansopratsolia käyttävillä potilailla on havaittu akuuttia tubulointerstiaalinefriittia (TIN), joka voi ilmetä koska tahansa lansopratsolihoitoa aikana (ks. kohta 4.8). Akuutti tubulointerstiaalinefriitti voi edetä munuaisten vajaatoiminnaksi.

Akuuttia tubulointerstiaalinefriittia (TIN) epäiltäessä lansopratsolihoito on lopetettava ja asianmukainen hoito on aloitettava heti.

Murtumariski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu harvoin potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten lansopratsolilla ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Hypomagnesemia voi johtaa hypokalsemiaan ja/tai hypokalemiaan (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla hypomagnesemia (ja hypomagnesemiaan liittyvä hypokalsemia ja/tai hypokalemia) korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Vaikeat ihoreaktiot

Lansopratsolihoiton yhteydessä on ilmoitettu vaikeita ihoreaktioita, kuten Stevens–Johnsonin oireyhtymää, toksista epidermaalista nekrolyysiä ja DRESS-reaktiota (lääkereaktio, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita) (ks. kohta 4.8). Nämä reaktiot voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan. Lääkkeen määräämisen yhteydessä potilaille on kerrottava ihoreaktioiden oireista ja löydöksistä. Potilaita on seurattava tarkasti ihoreaktioiden varalta. Jos reaktioihin viittaavia oireita ja löydöksiä ilmaantuu, lansopratsolin käyttö on lopetettava välittömästi ja muuta hoitovaihtoehtoa on harkittava.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Lansoprazole HEXAL -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Lansoprazole HEXAL -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.

Lansoprazole HEXAL sisältää sakkaroosia ja natriumia

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

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kova enterokapseli 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-arvo vaikuttaa keskeisen tärkeällä tavalla biologiseen hyötyosuuteen.

HIV-proteaasin estäjät

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 4.4).

Eräissä tutkimuksissa todettiin, että kun lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviiria (400 mg) annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni huomattavasti (AUC ja C_{max} pienenevät noin 90 %).

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli

Mahahappo voimistaa ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä ruuansulatuskanavasta. 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.

Sytokromi P450-entsyymien metaboloimat lääkeaineet

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

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.

Teofylliini

Lansopratsoli pienentää teofylliinin pitoisuutta plasmassa, jolloin annoksen odotettu kliininen vaikutus voi heikentyä. Potilaiden tilaa on seurattava samanaikaisen lansopratsoli- ja teofylliinihoidon yhteydessä.

Takrolimuusi

Lansopratsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa. (Takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp-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 lääkeaineiden 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 suurenevät 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

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten samanaikainen käyttö saattaa johtaa suurentuneisiin ja pitkittyneisiin metotreksaatin ja/tai metotreksaattimetaboliitin pitoisuuksiin seerumissa. Tämä voi mahdollisesti johtaa metotreksaattitoksisuuksiin. Tämän vuoksi suuriannoksista metotreksaattihoitoa käytettäessä on ehkä harkittava lansopratsoliin hoidon tauottamista.

Sukralfaatti/antasidit

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

Non-steroidaaliset tulehduskipulääkkeet (NSAID)

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 ei ole olemassa kliinisiä tietoja. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Tästä syystä lansopratsolin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö lansopratsoli ihmisillä äidinmaitoon. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lansopratsolin erittyvän maitoon.

On päätettävä, lopetetaanko imetys vai pidättäydytäänkö lansopratsoliin hoidosta, ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Lansopratsolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Tiineillä rotilla tehdyissä lisääntymistutkimuksissa ei ilmennyt lansopratsolista johtuvia vaikutuksia fertiiliteettiin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutustaulukko

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen haittavaikutusten esiintymistiheyttä ei pystytä selvittämään, joten niiden esiintymistiheydeksi on ilmoitettu taulukossa "tuntematon". Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteeton
Veri ja imukudos		trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia	anemia	agranulosytoosi, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä				anafylaktinen sokki	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus					hypo-magneemia*, hypokalsemia* [#] , tai hypokalemia* [#] (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt		masennus	unettomuus, sekavuus, hallusinaatiot		näköharhat
Hermosto	päänsärky, heitehuimaus		levottomuus, kiertohuimaus, parestesiat, uneliaisuus, vapina		
Silmät			näköhäiriöt		
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvälaatuiset)		kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makuaistin muuttuminen	koliitti, stomatiitti	
Maksa ja sappi	kohonneet maksaentsyymi-arvot		maksa-tulehdus, ikterus		

	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudokset	nokkosihottuma, kutina, ihottuma		petekiat, purppura, hiustenlähtö, erythema multiforme, valoherkkyys	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus* (ks. kohta 4.4), DRESS-reaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos		nivelkipu, lihaskipu, lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatiet			tubulointerstitiaalinefriitti (joka voi mahdollisesti edetä munuaisten vajaatoiminnaksi)		
Sukupuolielimet ja rinnat			gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	väsymys	turvotus	kuume, voimakas hikoilu, angioedeema, ruokahaluttomuus, impotenssi		
Tutkimukset				kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiarvot, hyponatremia	

* Haittavaikutus on havaittu deklansopratsolin myyntiluvan myöntämisen jälkeen (reaktiot on ilmoitettu vapaaehtoisesti populaatiossa, jonka kokoa ei tiedetä varmasti, joten saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Hypokalsemia ja/tai hypokalemia saattavat liittyä hypomagnesemian esiintymiseen (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 eliminoitu merkitsevästi hemodialyysissä. Tarvittaessa suositellaan mahan tyhjentämistä, lääkehiiltä ja oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC03.

Vaikutusmekanismi

Lansopratsoli on mahan protonipumpun 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 sulphydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymin toiminnan.

Farmakodynaamiset vaikutukset

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.

Kliininen teho ja turvallisuus

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 gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia (ks. kohta 4.4).

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 enteropäälysteisessä muodossa (muodoissa) systeemisen imeytymisen saavuttamiseksi.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

Aine sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Lansopratsoli metaboloituu suurena määrinä maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä munuaisten että sapen kautta. Lansopratsolin metaboliaa katalysoi lähinnä CYP2C19-entsyymi. Myös CYP3A4 osallistuu metaboliaan.

Eliminaatio

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.

Iäkkäät

Iäkkäillä potilailla lansopratsolin puhdistuma on tavallista pienempi, ja eliminaation puoliintumisaika noin 50–100 % tavallista suurempi. Aineen huippupitoisuudet plasmassa eivät suurene 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 painavimmat). Tutkittaessa vähintään 2–3 kk ja enintään vuoden ikäisiä lapsia todettiin myös, että 17 mg/m² tai 1 mg/kg suuruusilla 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 suuruusilla kerta-annoksilla.

Maksan vajaatoiminta

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

Erityiset potilasryhmät

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymin suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. 2-6 % väestöstä on homotsygoottisia mutantti-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, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Kahdessa karsinogeneesitutkimuksessa rotalla lansopratsoli aiheutti annosriippuvaista mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä liittyivät 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 eikä 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

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1, 30-prosenttinen dispersio)

Hypromelloosi

Makrogoli 6000

Mannitoli

Meglumiini

Polysorbaatti 80

Natriumlauryylisulfaatti

Sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)

Talkki

Titaanidioksidi

Kapselikuori:

Liivate

Titaanidioksidi (E171)

Lisäksi Lansoprazole HEXAL 15 mg: Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alumiini/a lumiiniläpöpakkaus

Lansoprazole HEXAL 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 ja 250 kapselia.

Lansoprazole HEXAL 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 ja 250 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

HEXAL AG
Industriestr. 25
83607 Holzkirchen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: 18344

30 mg: 18345

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07.11.2003

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29.04.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.02.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lansoprazole HEXAL 15 mg hårda enterokapslar
Lansoprazole HEXAL 30 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård enterokapsel innehåller 15 mg eller 30 mg lansoprazol.

Hjälpämne med känd effekt

15 mg: En hård enterokapsel innehåller upp till 108,7 mg sackaros.

30 mg: En hård enterokapsel innehåller upp till 217,5 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

15 mg:

Ogenomskinlig, gul, hård gelatinkapsel som innehåller vita eller nästan vita pellets med enterodragering.

30 mg:

Ogenomskinlig, vit, hård gelatinkapsel som innehåller vita eller nästan vita pellets med enterodragering.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Lansoprazole HEXAL är indicerade för:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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 två 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 som 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 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. 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 fyra veckor. Hos patienter vars sår inte har läkt helt, kan behandlingen fortsätta ytterligare fyra veckor. Patienter med ökad risk eller med sår som har svårt att läka måste 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 ska dosen 30 mg en gång dagligen användas.

Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom

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

Zollinger-Ellisons syndrom

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

Nedsatt leverfunktion

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

Nedsatt njurfunktion

Det behövs ingen dosjustering för patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

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

Pediatrisk population

Lansoprazol rekommenderas inte för barn beroende på otillräckliga kliniska data (se avsnitt 5.2). Behandling av små barn under ett år ska undvikas då tillgängliga data inte har visat några fördelaktiga effekter vid behandling av gastroesofageal refluxsjukdom.

Administreringsätt

För optimal effekt skall Lansoprazole HEXAL 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. Lansoprazole HEXAL 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 på innehållet men innehållet får ej tuggas eller krossas.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

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.

Lansoprazol kan, i likhet med alla protonpumpshämmare (PPI), öka antalet bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Detta kan öka risken för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* och *Clostridium difficile*, de senare i synnerhet hos patienter inlagda på sjukhus.

Samtidig administrering av lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt pH i ventrikeln, rekommenderas inte, t.ex. atazanavir och nelfinavir, eftersom det betydligt försämrar dessa läkemedels biotillgänglighet (se avsnitt 4.5). Om samtidig administrering av lansoprazol och HIV-proteashämmare är oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning.

Daglig behandling med syrahämmande läkemedel under en längre tid (flera år) kan leda till malabsorption av cyanokobalamin (vitamin B12) orsakad av hypo- eller aklorhydri. Cyanokobalaminbrist bör övervägas hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra patologiska hypersekretoriska tillstånd som kräver långtidsbehandling, eller personer med riskfaktorer för reducerad vitamin B12-absorption (t.ex. äldre) som står på långtidsbehandling eller om relevanta kliniska symtom observeras.

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

Sänkt surhetsgrad i ventrikeln orsakad av lansoprazol kan förväntas öka mängden bakterier som normalt finns i mag-tarmkanalen. Behandling med lansoprazol kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier såsom *Salmonella* och *Campylobacter*.

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

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

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

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

Behandling för att förebygga peptiska sår hos patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling ska begränsas till högriskpatienter (t.ex. tidigare mag-tarmblödning, perforering eller ulcus, framskriden ålder, samtidig användning av läkemedel kända för 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).

Nedsatt njurfunktion

Akut tubulointerstitiell nefrit (TIN) har observerats hos patienter som tar lansoprazol och kan när som helst uppstå under behandling med lansoprazol (se avsnitt 4.8). Akut tubulointerstitiell nefrit kan progrediera till njursvikt.

Lansoprazol ska sättas ut vid misstänkt TIN och lämplig behandling ska sättas in omedelbart.

Risk för frakturer

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.

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, delirium, tetani, muskelkontraktioner, 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 till följd av 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.

Svåra kutana biverkningar

Svåra kutana biverkningar såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande eller leda till dödsfall, har rapporterats i samband med användning av lansoprazol (se avsnitt 4.8). Vid förskrivningen ska patienterna informeras om tecknen och symtomen och monitoreras noga med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppkommer ska lansoprazol omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

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 Lansoprazole HEXAL. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare (se avsnitt 4.8).

Interferens med laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Lansoprazole HEXAL 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.

Lansoprazole HEXAL innehåller sackaros och natrium

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per hårda enterokapsel, 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 kritiskt för biotillgängligheten.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt pH värde i ventrikeln rekommenderas inte, t.ex. atazanavir och nelfinavir, eftersom det betydligt försämrar dessa läkemedels biotillgänglighet (se avsnitt 4.4).

En studie har visat att samtidig administrering av lansoprazol (60 mg en gång dagligen) och atazanavir 400 mg till friska frivilliga försökspersoner medförde väsentligt minskad exponering för atazanavir (ca 90 % minskning av AUC och C_{max}).

Ketokonazol och itrakonazol

Absorptionen av ketokonazol och itrakonazol från mag-tarmkanalen förbättras av förekomsten av magsyra. Administrering av lansoprazol kan leda till subterapeutiska koncentrationer av ketokonazol och itrakonazol och kombinationen ska undvikas.

Digoxin

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan leda till förhöjda plasmanivåer av digoxin. Plasmanivåerna av digoxin ska därför kontrolleras och digoxindosen vid behov justeras vid insättande och utsättande av lansoprazolbehandling.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym

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

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 lansoprazol.

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). Lansoprazolexponeringen 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 av 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

Metotrexat

Samtidig användning av metotrexat i höga doser kan höja och förlänga serumnivåerna av metotrexat och/eller dess metabolit och eventuellt leda till toxiska reaktioner. Vid användning av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i lansoprazolbehandlingen därför behöva övervägas.

Sukralfat/antacida

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

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

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

För lansoprazol saknas data från behandling av gravida kvinnor. Data från djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födsel.

Användning av lansoprazol under graviditet rekommenderas därför inte.

Amning

Det är okänt om lansoprazol utsöndras i bröstmjolk. Djuurstudier har visat utsöndring av lansoprazol i mjölk.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med lansoprazol efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Data saknas om lansoprazols effekter på människans fertilitet. Reproduktionsstudier på dräktiga råttor visade inte på nedsatt fertilitet relaterad till lansoprazol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Tabell över biverkningar

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). För de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning är det inte möjligt att fastställa någon frekvens, och därför listas de under frekvenskategorin "ingen känd frekvens". Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymsystemet		trombocytopeni, eosinofili, leukopeni	anemi	agranulocytos, pancytopeni	
Immunsystem-sjukdomar				anafylaktisk chock	

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition					hypo-magneseми*, hypokalcemi*:# och hypokalemi*:# (se avsnitt 4.4)
Psykiatriska sjukdomar		depression	sömlöshet, förvirring, hallucinationer		synhallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel		rastlöshet, svindel, parestesi, somnolens, tremor		
Ögon			synstörning		
Magtarmkanalen	illamående, diarré, magsmärtor, förstoppning, kräkningar, flatulens, torr mun eller hals, funduskörtelpolyper (godartade)		glossit, candidiasis i esofagus, pankreatit, smaktörningar	kolit, stomatit	
Lever och gallvägar	förhöjda leverenzymnivåer		hepatit, ikterus		
Sjukdomar i 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) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom
Muskuloskeletala systemet och bindväv		artralgi, myalgi, höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)			
Njur- och urinvägs-sjukdomar			tubulointerstitiell nefrit (med möjlig progression till njursvikt)		

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i fortplantningssystem och bröst			gynekomasti		
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	trötthet	ödem	feber, hyperhidros, angioödem, anorexi, impotens		
Utredningar				förhöjda kolesterol- och triglycerid-nivåer, hyponatremi	

* Biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning av dexlansoprazol (eftersom dessa reaktioner har rapporterats frivilligt från en population av okänd storlek kan frekvensen inte beräknas utifrån tillgängliga data)

Hypokalcemi och/eller hypokalemi kan vara relaterad till förekomsten av hypomagnesiemi (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 kliniska studier utan några signifikanta biverkningar.

Möjliga symtom på överdosering av lansoprazol anges i avsnitt 4.8.

Vid misstänkt överdosering ska 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.

Verkningsmekanism

Lansoprazol är en gastrisk protonpumpshämmare. Det hämmar det sista steget i bildningen av magsyra genom att hämma aktiviteten hos H^+/K^+ -ATPas i ventrikelns parietalceller. Hämmningen är dosberoende och reversibel, och 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.

Farmakodynamisk effekt

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.

Klinisk effekt och säkerhet

En oral engångsdos på 30 mg minskar den basala sekretionen med ca 70 %, och patientens symtom lindras följaktligen redan efter första dosen. Efter åtta dagars upprepad administrering är reduktionen ca 85 %. Snabb symtomlindring uppnås med en kapsel (30 mg) dagligen. De flesta patienterna 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 (se avsnitt 4.4).

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 enterodragrad form för att få systemisk absorption.

Absorption

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

Distribution

Plasmaproteinbindningen är 97 %.

Metabolism

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.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering i plasma varierar mellan 1 och 2 timmar efter engångsdoser eller upprepade doser hos friska försökspersoner. Det finns inget belegg för ackumulering efter upprepade doser hos friska

försökspersoner. Sulfon-, sulfid- och 5-hydroxylderivat 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.

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 30kg 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.

Leverinsufficiens

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

Andra särskilda populationer

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, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

I två karcinogenicitetsstudier på råttor gav lansoprazol dosrelaterad ECL-cellshyperplasi och ECL-cellsarkinoider 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 inte 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.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1, 30-procentig dispersion)

Hypromellos

Makrogol 6000

Mannitol
Meglumin
Polysorbat 80
Natriumlaurilsulfat
Sockerfäror (sackaros och majsstärkelse)
Talk
Titandioxid

Kapselskal:

Gelatin
Titandioxid (E171)

Ytterligare Lansoprazole HEXAL 15 mg: Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminiumblister

Lansoprazole HEXAL 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 ja 250 kapslar.

Lansoprazole HEXAL 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 och 250 kapslar.

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

HEXAL AG
Industriestr. 25,
83607 Holzkirchen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: 18344

30 mg: 18345

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07.11.2003

Datum för den senaste förnyelsen: 29.04.2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.02.2024