

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolt 15 mg kovat enterokapselit

Zolt 30 mg kovat enterokapselit

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:n kapseli sisältää 100,5 mg sakkaroosia.

Yksi 30 mg:n kapseli sisältää 200,9 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Zolt 15 mg: Kapseli, jossa on läpinäkymätön, keltainen pohja- ja kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pallomaisia mikrorakeita.

Zolt 30 mg: Kapseli, jossa on läpinäkymätön, valkoinen pohja- ja kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pallomaisia mikrorakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zolt 15 mg ja 30 mg enterokapselit on tarkoitettu vain aikuisille.

- Maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Refluksiesofagiitin hoito
- Refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätö samanaikaisessa yhdistelmähoidossa *H. pyloriin* liittyvien haavaumien asianmukaisen antibioottihoidon kanssa
- Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito, silloin kun potilas tarvitsee jatkuvaa tulehduskipulääkitystä
- Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito, kun potilas kuuluu riskiryhmään (ks. kohta 4.2) ja tarvitsee jatkuvaa hoitoa
- Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää ilman lääkärinmääräystä vain refluksioireiden (kuten närästyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa jatketaan samalla annoksella vielä 2 viikon ajan.

Mahahaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Haavauma paranee yleensä 4 viikon kuluessa, mutta jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitti

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitin estohoito

15 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen voi tarvittaessa suurentaa enimmäismäärään 30 mg/vrk.

Helicobacter pylorin häätöhoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on otettava huomioon viranomaisohjeet paikallisesta bakteeriresistensistä, hoidon kesto (yleensä 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja bakteerilääkkeiden asianmukainen käyttö.

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

250–500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa + 1 g amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa.
250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa + 400–500 mg metronidatsolia kahdesti vuorokaudessa.

Klaritromysiinin, lansopratsolin ja amoksisilliinin tai metronidatsolin yhdistelmähoidossa *H. pylorin* häätöhoito onnistuu jopa 90 %:ssa tapauksista.

Kuuden kuukauden kuluttua onnistuneesta häätöhoidosta uuden infektion riski on pieni ja siten relapsi epätodennäköinen.

Tutkimuksissa on arvioitu myös yhdistelmähoitoa, johon kuului 30 mg lansopratsolia kahdesti vuorokaudessa, 1 g amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa ja 400–500 mg metronidatsolia kahdesti vuorokaudessa. Tällä yhdistelmällä saavutettiin huomattavasti huonompi häätöhoidon onnistumisprosentti kuin klaritromysiiniä sisältävillä hoidoilla. Tämä yhdistelmä voi sopia henkilöille, jotka eivät voi käyttää klaritromysiiniä häätöhoitoon, kun paikallinen metronidatsoliresistenssi on vähäistä.

Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito, silloin kun potilas tarvitsee jatkuvaa tulehduskipulääkitystä

30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa vielä 4 viikon ajan. Jos potilas kuuluu riskiryhmään tai haavauma on vaikeahoitoinen, hoitoa on todennäköisesti pidennettävä ja/tai annosta suurennettava.

Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito, silloin kun riskiryhmään kuuluva potilas (esim. yli 65-vuotiaat ja ne, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava) tarvitsee pitkäaikaista tulehduskipulääkitystä

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

Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti

Suositusannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät nopeasti. Annostuksen muuttamista yksilöllisesti on harkittava. Jos oireet eivät lieviy 4 viikossa 30 mg:n vuorokausiannoksella, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä

Suosittelun aloitusannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annos on sovitettava yksilöllisesti, ja hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin se on tarpeen. Enimmillään 180 mg:n vuorokausiannoksia on käytetty. Jos tarvittava vuorokausiannos on yli 120 mg, se on jaettava kahteen annokseen.

Refluksioireiden (närästyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikainen hoito ilman lääkärinmääräystä

Aikuiset (yli 18-vuotiaat):

15–30 mg tarpeen mukaan kerran vuorokaudessa enintään 2 viikon ajan. 30 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää. Jos oireet jatkuvat 2 viikon yhtäjaksoisesta hoidosta huolimatta tai uusiutuvat pian hoidon lopettamisen jälkeen, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka potilaalla olisi munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Lansopratsolin puhdistuma on iäkkäillä potilailla pienentynyt, joten annosta on ehkä muutettava yksilöllisten tarpeiden mukaan. Iäkkäälle potilaalle ei pitäisi käyttää yli 30 mg:n vuorokausiannosta, ellei siihen ole pakottavaa kliinistä tarvetta.

Pediatriset potilaat

Zoltin käyttöä lapsille ei suositella, sillä kliinistä tietoa on niukasti (ks. kohta 5.2). Nuorilla eläimillä tehtyjen eläinkokeiden tulosten soveltuvuudesta ihmisiin ei ole tietoa (ks. kohta 5.3). Koska käytettävissä oleva tutkimustieto ei ole osoittanut suotuisia vaikutuksia gastroesofageaalisen refluksitaudin hoidossa alle yksivuotiaille lapsille, hoitoa lansopratsolilla olisi vältettävä.

Antotapa

Optimaalinen vaikutus saavutetaan ottamalla Zoltia kerran vuorokaudessa aamulla. Poikkeuksena on *H. pylorin* häätöhoito, jossa annos otetaan kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla. Zolt on otettava vähintään 30 minuuttia ennen ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapseli on nieltävä kokonaisuudessaan nesteen kera. Kapselia ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia: tutkimukset ja kliininen käytäntö viittaavat siihen, että lääkkeen oton helpottamiseksi kapselin voi avata ja rakeet sekoittaa pieneen määrään vettä tai omena- tai tomaattimehua tai sirotella pieneen määrään pehmeää ruokaa (esim. jogurttiin, omenasoseeseen). Kapselin voi myös avata ja rakeet sekoittaa 40 millilitraan omenamehua nenä-mahaletkun kautta annettavaksi (ks. kohta 5.2). Suspensio tai seos on otettava heti valmistamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muussa ulkuslääkityksessä, myös mahahaavan lansopratsolihoitossa on pahanlaatuisen mahakasvaimen mahdollisuus suljettava pois, 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-proteaasin estäjien kanssa, joiden imeytyvyys on riippuvainen mahalaukun happamasta pH-arvosta (esim. atatsanaviiri ja nelfinaviiri), ei suositella, sillä yhteiskäyttö johtaa näiden lääkkeiden hyötyosuuden merkittävään heikkenemiseen (ks. kohta 4.5). Jos lansopratsolin käyttö HIV-proteaasin estäjien kanssa on välttämätöntä, suositellaan tarkkaa kliinistä

seurantaa.

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

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

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–Ellisonin 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.

Lansopratsolia on käytettävä varoen potilaalle, jolla on keskivaikkea tai vaikea maksan toimintahäiriö (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 infektoriskiä (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*).

Maha- ja pohjukaissuolihaavassa on otettava *H. pylori*-infektio huomioon haavan mahdollisena aiheuttajana.

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä antibioottien kanssa *H. pylorin* häätöhoitossa, myös kyseisten antibioottien käyttöohjeita on noudatettava.

Yli vuoden jatkuneen ylläpito-hoidon turvallisuudesta on vain niukasti tietoa, joten tällaista hoitoa on arvioitava säännöllisesti ja sen riskit ja haitat on punnittava perusteellisesti säännöllisin välein.

Lansopratsolihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa koliittia. Jos potilaalla on vaikeaa ja/tai pitkäkestoista ripulia, on harkittava hoidon lopettamista.

Jos ripuli jatkuu muilla kuin *H. pylorin* häätöhoitoa saavilla potilailla, lansopratsolihoito on lopetettava, sillä voi olla syytä epäillä mikroskooppista koliittia, jossa kollageenikerros on paksuuntunut, tai tulehdussolujen pääsemistä paksusuolen limakalvonalaiskudokseen. Useimmissa tapauksissa mikroskooppisen koliitin oireet paranevat lansopratsolihoitoon lopettamisen jälkeen.

Peptisen haavauman estohoitoa tulee antaa jatkuvaa tulehduskipulääkitystä tarvitsevalle potilaalle vain, jos hän kuuluu riskiryhmään (esim. aiempi ruuansulatuskanavan verenvuoto; perforaatio tai haavauma; korkea ikä; samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään lisäävän ruuansulatuskanavan yläosan haittatahtumien todennäköisyyttä [esim. kortikosteroidit tai antikoagulantit]; vakava samanaikainen sairaustekijä tai pitkäaikainen tulehduskipulääkitys suositelluilla enimmäisannoksilla).

Protonipumpun estäjät, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (> 1 vuosi) käytettyinä, saattavat suurentaa lonkan, ranteen ja selkärangan murtumariskiä hieman, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnointitutkimukset viittaavat siihen, että PPI-

lääkkeet voivat suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Riskin suureneminen saattaa johtua osittain muista riskitekijöistä. Luukadolle alttiin potilaan hoidossa on noudatettava hoitosuosituksia ja huolehdittava D-vitamiinin ja kalsiumin riittävästä saannista.

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 Zolt-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotuloksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi lansopratsolihoito 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.

Refluksioireiden (närvästyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikainen hoito ilman lääkärin määräämistä

Hoitoa ei pidä jatkaa yhtäjaksoisesti kahta viikkoa kauempaa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

- Potilaan on keskusteltava lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos hän on vähintään 50-vuotias ja hänelle on vasta äskettäin ilmaantunut mahavaivoja ensimmäistä kertaa.
- Mahaoireisiin liittyy painonlaskua, nielemisvaikeuksia, anemiaa, oksentelua, tai mahaoireet ovat kestäneet pitkään tai olleet erityisen vaikeita.
- Potilaalla on samanaikaisesti vatsakipua tai suoliston toimintahäiriöitä, kuten ripulia, ummetusta tai turvotusta.
- Potilas tarvitsee närästyslääkettä toistuvasti tai lähes päivittäin.
- Potilaalla on aiemmin todettu ruokatorvitulehdus tai Barrettin ruokatorvi.
- Potilas käyttää säännöllisesti yli neljänä päivänä viikossa tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappo (ASA)-valmisteita, mukaan lukien veritulppien ehkäisyyn käytettäviä pieniä ASA-annoksia (erityisesti jos potilaalla on ollut mahahaava).
- Potilas on käyttänyt lansopratsolia jo kaksi viikkoa tai edellisestä lansopratsolikuurista on alle kolme kuukautta.
- Potilaalla on meneillään antibiootti- tai sienilääkekuuri tai jokin muu jatkuva lääkitys, jolla voisi olla haitallisia yhteisvaikutuksia lansopratsolin kanssa.
- Potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lansopratsolin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

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

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). Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, 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 lisää ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä ruoansulatuskanavasta. Lansopratsolin anto voi johtaa siihen, että ketokonatsolin ja itrakonatsolin pitoisuudet jäävät alle hoitotason, joten tätä yhdistelmää on vältettävä.

Digoksiini

Lansopratsolin ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta. Siksi plasman digoksiinipitoisuutta on seurattava ja digoksiiniannosta muutettava tarvittaessa lansopratsolihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Sytokromi P450 -entsyymien metaboloimat lääkeaineet

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

Varfariini

Suurentuneita INR-arvoja ja pidentynyttä protrombiiniaikaa on raportoitu protonipumpunestäjähoitoa 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.

Teofylliini

Lansopratsoli pienentää plasman teofylliinipitoisuutta, mikä saattaa heikentää annoksen odotettua kliinistä vaikutusta. Potilaiden tilaa on seurattava samanaikaisen lansopratsoli- ja teofylliinihoidon yhteydessä.

Takrolimuusi

Lansopratsolin samanaikainen anto suurentaa plasman takrolimuusipitoisuutta (takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp:n substraatti). Lansopratsolialtistus suurensi keskimääräistä takrolimuusialtistusta enimmillään 81 %.

Plasman takrolimuusipitoisuutta on hyvä seurata samanaikaista lansopratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

P-glykoproteiinin kuljettamat lääkevalmisteet

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset lansopratsoliin

CYP2C19-entsyymiä estävät lääkevalmisteet

Fluvoksamiini

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä CYP2C19-entsyymin toimintaa estävän fluvoksamiinin kanssa, voidaan harkita annoksen pienentämistä. Plasman lansopratsolipitoisuus suurenee enimmillään nelinkertaiseksi.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat lääkevalmisteet

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum*

perforatum), saattavat pienentää plasman lansopratsolipitoisuutta huomattavasti.

Muut

Metotreksaatti

Suurten metotreksaattiannosten samanaikainen käyttö saattaa johtaa suurentuneisiin ja pitkittyneisiin metotreksaatin ja/tai metotreksaattimetaboliitin pitoisuuksiin seerumissa. Tämä voi mahdollisesti johtaa metotreksaattitoksisuuksiin.

Sukralfaatti/antasidit

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

Ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet

Lansopratsolilla ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, tosin muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Kliinisiä tietoja raskauden aikaisesta lansopratsolialtistuksesta ei ole saatavilla. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Siksi lansopratsolin raskaudenaikaista käyttöä ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lansopratsoli/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläinkokeissa on havaittu lansopratsolin erittyvän maitoon.

Päätettäessä imetyksen ja lansopratsolihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Lansopratsolin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole olemassa tietoja. Raskaana olevilla rotilla ja kaneilla tehdyt lisääntymistutkimukset eivät osoittaneet lansopratsolin heikentävän hedelmällisyyttä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Käytön yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, kiertohuimausta, näköhäiriöitä ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tällöin reaktiokyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

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

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

Aineenvaihdunta ja ravitus					Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4)
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Unettomuus, aistiharhat, sekavuus		Näköharhat
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus		Levottomuus, kierto- ja tuntohäiriöt, uneliaisuus, vapina		
Silmät			Näköhäiriöt		
Ruoansulatus-elinistö	Pahoinvointi, ripuli, mahakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)		Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makuhäiriöt	Koliitti, suutulehdus	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen		Maksa-tulehdus, keltaisuus		
Iho ja ihonalainen kudosis	Nokkosihottuma, kutina, ihottuma		Petekia, purppura, hiustenlähtö, erythema multiforme, valoherkkyys	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudosis		Nivelkipu; lihaskipu; lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatie			Interstitiaalinen nefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Turvotus	Kuume, liikkahikoilu, angioedeema, ruokahaluttomuus, impotenssi		
Tutkimukset				Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen suureneminen,	

			hyponatremia	
--	--	--	--------------	--

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lansopratsolin yliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta (joskin akuutti toksisuus on todennäköisesti vähäistä), joten hoito-ohjeita ei voida antaa. Tutkimuksissa on kuitenkin annettu lansopratsolia jopa 180 mg/vrk suun kautta ja jopa 90 mg/vrk laskimoon ilman merkittäviä haittavaikutuksia.

Lansopratsolin yliannostuksen mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8.

Yliannostusta epäiltäessä potilasta on tarkkailtava. Lansopratsoli ei eliminoidu merkitsevästi hemodialyysissä. Mahalaukun tyhjentämistä sekä aktiivihieiden ja oireenmukaisen hoidon antamista tarpeen mukaan suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC03

Lansopratsoli on mahalaukun protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon muodostumisen viimeistä vaihetta estämällä H^+/K^+ ATP-aasin toimintaa mahalaukun parietaalisoluissa. Esto on annoksesta riippuvainen 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. 30 mg:n kerta-annos lansopratsolia suun kautta estää noin 80 % pentagastrinin stimuloimasta mahahaponerityksestä.

Lansopratsolin anto päivittäin seitsemän päivän ajan estää noin 90 % mahahaponerityksestä.

Lansopratsolin vaikutus mahahapon basaaliseen eritykseen on vastaavanlainen. 30 mg:n kerta-annos lansopratsolia suun kautta vähentää basaalista eritystä noin 70 %, ja siten potilaiden oireet lievittyvät jo ensimmäisestä annoksesta alkaen. Toistuva anto kahdeksan päivän ajan vähentää basaalista eritystä noin 85 %. Yksi kapseli (30 mg) vuorokaudessa lievittää oireita nopeasti. Pohjukaissuolihaava paranee useimmiten kahdessa viikossa ja mahahaava ja refluksiesofagiitti neljässä viikossa. Lansopratsoli vähentää mahan happamuutta ja luo näin olosuhteet, joissa sopivat antibiootit voivat vaikuttaa tehokkaasti *H. pyloriin*.

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

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

5.2 Farmakokinetiikka

Lansopratsoli on rasemaatti, jonka kaksi aktiivista enantiomeeria biotransformoituvat parietaalisolujen happamassa ympäristössä vaikuttavaan muotoon. Mahahappo inaktivoi lansopratsolin nopeasti, joten lansopratsoli annetaan suun kautta enteropäällysteisessä/-issä muodo(i)ssa systeemisen imeytymisen saavuttamiseksi.

Imeytyminen ja jakautuminen

Lansopratsolin kerta-annoksen biologinen hyötyosuus on suuri (80–90 %). Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5–2 tunnissa annosta. Ruokailu hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 50 %. Lansopratsoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Tutkimuksissa on osoitettu, että avatuista kapsleista otetuilla rakeilla saavutetaan sama AUC-arvo kuin avaamattomalla kapselilla, jos rakeet sekoitetaan pieneen määrään appelsiini-, omena- tai tomaattimehua tai ruokalusikalliseen omena- tai päärynäosetta tai ripotellaan ruokalusikalliseen jogurttia, vanukasta tai raejuustoa. Sama AUC-arvo on saavutettu myös antamalla omenamehuun sekoitetut rakeet nenä-mahaletkun kautta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Lansopratsoli metaboloituu suuressa määrin maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä munuaisten että sapen kautta. Lansopratsolin metaboliaa katalysoi lähinnä CYP2C19-entsyymi. Myös CYP3A4 osallistuu metaboliaan. Terveillä tutkimushenkilöillä eliminaation puoliintumisaika plasmassa on kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen 1–2 tuntia. Toistuvasti annetun lansopratsolin ei ole todettu kertyvän terveiden henkilöiden elimistöön. Plasmasta on tunnistettu lansopratsolin sulfoni-, sulfidi- ja 5-hydroksyylijohdoksia. Nämä metaboliitit estävät eritystä vain hyvin vähän tai eivät lainkaan.

¹⁴C:llä leimatulla lansopratsolilla tehty tutkimus osoitti, että noin kolmannes annetusta säteilyannoksesta erittyi virtsaan ja kaksi kolmannesta ulosteeseen.

Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikka

Lansopratsolin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt noin 50–100 %. Lansopratsolin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut iäkkäillä.

Pediatristen potilaiden farmakokinetiikka

Lansopratsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu 1–17-vuotiailla lapsilla: altistus todettiin samankaltaiseksi kuin aikuisilla silloin, kun annos oli 15 mg alle 30-kiloisille lapsille ja 30 mg tätä painavammille.

Altistus oli verrattavissa aikuisten altistukseen myös silloin, kun vähintään 2–3 kuukauden ja enintään yhden vuoden ikäisille lapsille annettiin lansopratsolia 17 mg/m² (kehon pinta-ala) tai 1 mg/painokilo.

Altistus on todettu lapsilla suuremmaksi kuin aikuisilla silloin, kun alle 2–3 kuukauden ikäisille imeväisille on annettu lansopratsolia kerta-annoksena joko 1,0 mg/painokilo tai 0,5 mg/painokilo.

Maksan vajaatoimintapotilaiden farmakokinetiikka

Terveisiin henkilöihin verrattuna lansopratsolialtistus kaksinkertaistuu lievää maksan vajaatoimintaa

sairastavilla ja suurenee paljon tätäkin enemmän keskivaiketta tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymien suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. Väestöstä 2–6 % on homotsygoottisia mutanti-CYP2C19-alleelin suhteen, joten heillä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Lansopratsolialtistus on hitailla metaboloijilla moninkertainen verrattuna nopeisiin metaboloijiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla tehdyssä kahdessa karsinogeenisuustutkimuksessa lansopratsoli aiheutti annoksesta riippuvaista mahalaukun enterokromaffiinsolujen kaltaisten (ECL) solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä olivat yhteydessä mahahaponerityksen estosta johtuvaan hypergastrinemiaan.

Lisäksi havaittiin suolen metaplasiaa, kivesten välisolujen (Leydigin solujen) hyperplasiaa ja hyvänlaatuisia välisolukasvaimia. 18 kuukauden hoidon jälkeen havaittiin silmän verkkokalvon surkastumista. Tätä ei todettu apinoilla, koirilla eikä hiirillä.

Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa kehittyi annoksesta riippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa, maksakasvaimia ja kiveksen verkon adenoomia.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tutkimukset nuorilla eläimillä

Lansopratsolia annettiin nuorille rotille syntymän jälkeisestä päivästä 7 (vastaa noin vastasyntynyttä ihmisiässä) päivään 62 (vastaa noin 14 vuoden ikää ihmisellä) saakka.

Sydänläppien paksuuntumisen ilmaantuvuuden todettiin suurentuneen nuorilla rotilla toteutetuissa tutkimuksissa (8 viikon pituisessa tutkimuksessa, 6 viikon pituisessa toksikokineettisessä annostitraustutkimuksessa ja kehityksellisen herkkyyden tutkimuksessa). Löydökset korjautuivat tai alkoivat korjautua 4 viikon pituisen lääkkeettömän toipumisvaiheen jälkeen. Rotat, joiden ikä oli alle 21 vuorokautta syntymästä (vastaa noin 2 vuoden ikää ihmisellä), olivat muita alttiimpia sydänläppien paksuuntumiselle. Oletettuun ihmisen altistukseen suhteutettu turvallisuusmarginaali on 3–6-kertainen verrattuna nuorilla tehdyissä tutkimuksissa todettuun altistukseen, kun arviointiperusteena on AUC-arvo NOEL-tasolla (no observed effect level eli taso, jolla ei todeta vaikutusta) (8 viikon pituinen tutkimus, 6 viikon pituinen toksikokineettinen annostitraustutkimus) tai LOEL-tasolla (lowest observed effect level, pienin havaitun vaikutuksen taso) (kehityksellisen herkkyyden tutkimus).

Tutkimuksissa havaittiin muutoksia urosten lisääntymiskudoksissa (kiveksissä ja lisäkiveksissä). Lisäksi uros- ja naarasrotilla on havaittu kasvun hidastumista, mikä johti viivästyneeseen femoraalisen kasvulevyn paksuuntumiseen vain uroksilla.

Näiden löydösten merkitystä pediatrialle potilaille ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sokeripallot (sakkarooosi ja maissitärkkelys)
Natriumlauryylisulfaatti
Meglumiini
Mannitoli (E421)
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E171)
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Kapselikuori

Liivate
Titaanidioksidi (E171)

15 mg kapselit:

Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Al/Al-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

HDPE-tölkki: 4 vuotta. Käytä 6 kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Al/Al-läpipainopakkaus:

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE-tölkki:

Säilytä alle 30 °C.

Pidä tölkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Al/Al-läpipainopakkaus:

15 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

30 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

HDPE-tölkki, jossa on polypropeenikansi. Kannessa on piidioksidigeeliä kuivausaineena.

15 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

30 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: MTnr 30272
30 mg: MTnr 30273

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1 maaliskuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.9.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Zolt 15 mg hårda enterokapslar

Zolt 30 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En kapsel innehåller 15 mg lansoprazol.

En kapsel innehåller 30 mg lansoprazol.

Hjälpämne med känd effekt:

En kapsel på 15 mg innehåller 100,5 mg sackaros.

En kapsel på 30 mg innehåller 200,9 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Zolt 15 mg: Kapsel med ogenomskinlig, gul botten- och lockdel. Kapseln innehåller vita eller nästan vita bollaktiga mikrogranulat.

Zolt 30 mg: Kapsel med ogenomskinlig, vit botten- och lockdel. Kapseln innehåller vita eller nästan vita bollaktiga mikrogranulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Zolt 15 mg och 30 mg enterokapslar är endast avsedda för vuxna.

- 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, godartade ventrikelsår och duodenalsår hos patienter som behöver fortgående NSAID-behandling
- Profylax till patienter med ökad risk (se avsnitt 4.2) för NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår, vilka behöver fortgående NSAID-behandling
- Behandling av symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom
- Zollinger-Ellisons syndrom.

Detta läkemedel får utan läkarordination endast användas för kortvarig behandling av refluxsymtom (såsom halsbränna och uppstötning av det sura maginnehållet i matstrupen) hos vuxna (se avsnitt 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Behandling av duodenalsår

Rekommenderad dos är 30 mg en gång per dygn under 2 veckors tid. Om patienten inte återhämtat sig

fullständigt under denna tid ska behandlingen fortsättas med samma dos i ytterligare 2 veckor.

Behandling av ventrikelsår

Rekommenderad dos är 30 mg en gång per dygn under 4 veckors tid. Såret läker vanligtvis inom 4 veckor men om patienten inte återhämtat sig fullständigt under denna tid kan behandlingen fortsättas med samma dos i ytterligare 4 veckor.

Refluxesofagit

Rekommenderad dos är 30 mg en gång per dygn under 4 veckors tid. Om patienten inte återhämtat sig fullständigt under denna tid kan behandlingen fortsättas med samma dos i ytterligare 4 veckor.

Profylax av refluxesofagit

15 mg en gång per dygn. Dosen kan vid behov höjas till den maximala dosen 30 mg/dygn.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska officiella lokala riktlinjer för bakterieresistens, behandlingstid (vanligtvis 7 dagar, men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibakteriella medel beaktas.

Rekommenderad dos är 30 mg lansoprazol två gånger per dygn under 7 dagars tid, kombinerat med någon av följande kombinationer:

250–500 mg klaritromycin två gånger per dygn + 1 g amoxicillin två gånger per dygn.

250 mg klaritromycin två gånger per dygn + 400–500 mg metronidazol två gånger per dygn.

Vid kombinationsbehandling med klaritromycin, lansoprazol och amoxicillin eller metronidazol uppnås eradikering av *H. pylori* i upp till 90 % av fallen.

Sex månader efter lyckad eradikeringsbehandling är risken för ny infektion låg och återfall är därför osannolika.

Kombinationsbehandling med lansoprazol 30 mg två gånger per dygn, amoxicillin 1 g två gånger per dygn och metronidazol 400–500 mg två gånger per dygn har också undersökts i studier. Med denna kombination uppnåddes en sämre framgångsgrad för eradikeringsbehandlingen än med en behandling med klaritromycin. Denna kombination kan vara lämplig för patienter som inte kan använda klaritromycin vid eradikeringsbehandlingen, under förutsättning att den lokala resistensen mot metronidazol är låg.

Behandling av NSAID-relaterade, godartade ventrikelsår och duodenalsår hos patienter som behöver fortgående NSAID-behandling

30 mg en gång per dygn under 4 veckors tid. Om patienten inte återhämtat sig fullständigt under denna tid kan behandlingen fortsättas i ytterligare 4 veckor. Om patienten tillhör riskgruppen eller såret är svårbehandlat ska behandlingen troligen förlängas och/eller dosen höjas.

Profylax till patienter med ökad risk (t.ex. patienter över 65 år och de som tidigare haft ventrikel- eller duodenalsår) för NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår, vilka behöver fortgående NSAID-behandling

15 mg en gång per dygn. Om behandlingen misslyckas ska en dos på 30 mg en gång per dygn användas.

Symtomatisk gastroesofagal refluxsjukdom

Rekommenderad dos är 15 mg eller 30 mg en gång per dygn. Symtomen lindras snabbt. Individuell dosjustering ska övervägas. Om symtomen inte lindras inom 4 veckor med dygnsdosen 30 mg rekommenderas ytterligare undersökningar.

Zollinger-Ellisons syndrom

Rekommenderad inledningsdos är 60 mg en gång per dygn. Dosen anpassas individuellt och behandlingen ska fortsätta så länge behovet kvarstår. Som högst har dygnsdoser upp till 180 mg

använts. Om dygnsdosen som krävs är över 120 mg, ska den fördelas på två doser.

Kortvarig behandling av refluxsymtom (halsbränna och uppstötning av det sura maginnehållet i matstrupen) utan läkarordination

Vuxna (över 18 år):

15–30 mg vid behov en gång per dygn, under högst 2 veckors tid. En dygnsdos på 30 mg får inte överskridas. Om symtomen fortsätter trots en 2 veckors kontinuerlig behandling eller återkommer snabbt efter att behandlingen avslutats, ska patienten kontakta läkare (se även avsnitt 4.4).

Njursvikt

Dosen behöver inte justeras för patienter med njursvikt.

Leversvikt

Patienter med måttlig eller svår leversjukdom ska följas regelbundet och en dosreduktion med 50 % rekommenderas (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Äldre patienter

Clearance för lansoprazol är reducerad för äldre patienter och dosen kan behöva justeras enligt individuella behov. Dygnsdoser över 30 mg bör inte användas hos äldre patienter om det inte är kliniskt absolut nödvändigt.

Pediatrisk population

Användning av Zolt rekommenderas inte till barn på grund av begränsade kliniska data (se avsnitt 5.2). Det är inte känt hur resultat från djurstudier med unga djur kan tillämpas hos människan (se avsnitt 5.3). Behandling av barn under ett år med lansoprazol bör undvikas eftersom tillgängliga data inte visat fördelaktiga effekter vid behandling av gastroesofagal refluxsjukdom.

Administreringsätt

En optimal effekt uppnås genom att inta Zolt en gång per dygn på morgonen. Eradikeringsbehandling av *H. pylori* är ett undantag där dosen intas två gånger per dygn, en gång på morgonen och en gång på kvällen. Zolt ska intas minst 30 minuter innan måltid (se avsnitt 5.2). Kapseln ska sväljas hel tillsammans med vätska. Kapseln får inte tuggas eller krossas.

Om patienten upplever svårigheter att svälja kapslarna: studier och klinisk praxis tyder på att kapslarna kan öppnas och granulatet kan blandas i en liten mängd vatten, äppel- eller tomatjuice, eller alternativt strös ut i en liten mängd mjuk föda (t.ex. yoghurt, äppelmos) för att underlätta läkemedelsintaget. Kapslarna kan också öppnas och granulatet blandas i 40 ml äppeljuice för administrering via nasogastrisk sond (se avsnitt 5.2). Suspensionen eller blandningen ska intas direkt efter beredning.

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Liksom för andra ulkusbehandlingar ska möjligheten för malign ventrikeltumör uteslutas vid behandling av ventrikelsår med lansoprazol, eftersom lansoprazol kan maskera symtomen och fördröja tumördiagnosen.

Lansoprazol kan, i likhet med övriga protonpumpshämmare (PPI-läkemedel), öka antalet bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Detta kan öka risken för gastrointestinala infektioner orsakade av bakterier (t.ex. *Salmonella*, *Campylobacter* och särskilt hos patienter i sjukhusvård *Clostridium difficile*).

Samtidig administrering av lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt pH-värde i ventrikeln (t.ex. atazanavir och nelfinavir) rekommenderas inte, eftersom samtidig

användning leder till en betydlig reduktion av biotillgängligheten för dessa läkemedel (se avsnitt 4.5). Om samtidig användning av lansoprazol och HIV-proteashämmare är nödvändig, rekommenderas noggrann klinisk uppföljning.

Svår hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare (PPI) såsom lansoprazol under minst tre månader, i de flesta fall ett år. Allvariga symtom på hypomagnesemi, såsom trötthet, tetaniska muskelkontraktioner, förvirring, kramper, yrsel och ventrikulära arytmier kan förekomma, men dessa kan också uppkomma gradvis och därmed förbli obemärkta. Hos de flesta patienter korrigeras hypomagnesemin med magnesiumtillskott och vid utsättande av PPI-medicineringen.

Kontroll av magnesiumkoncentrationen i plasma bör övervägas innan långvarig PPI-medicinering inleds samt med regelbundna mellanrum under behandlingen och i situationer där patienten dessutom använder digoxin eller övriga läkemedel som eventuellt orsakar hypomagnesemi (t.ex. diuretika).

Långvarig daglig behandling (som varar flera år) med vilket som helst läkemedel som hämmar syrafrisättning kan försämra absorptionen av cyanokobalamin (B12-vitamin) på grund av låg syrahalt eller syrabrist. Brist på cyanokobalamin ska beaktas hos patienter med Zollinger-Ellisons syndrom och andra sjukdomar med patologisk hypersekretion som kräver långvarig behandling samt hos patienter med låga vitamin B12-lager eller patienter med risk för försämrade absorption av B12-vitamin (såsom äldre patienter) vid långvarig behandling eller om symtom som tyder på brist uppkommer.

Lansoprazol ska användas med försiktighet hos patienter med medelsvårt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Låg intragastrisk syrahalt orsakad av lansoprazol kan antas öka antalet bakterier som normalt finns i magtarmkanalen. Lansoprazolbehandling kan i viss mån öka risken för gastrointestinala infektioner (t.ex. *Salmonella* och *Campylobacter*).

Vid ventrikel- och duodenalsår ska *H. pylori*-infektion övervägas som en möjlig orsak till såret.

Om lansoprazol används i kombination med antibiotika vid eradikeringsbehandling av *H. pylori*, ska även anvisningarna för användningen av dessa antibiotika följas.

Det finns endast begränsade säkerhetsdata gällande underhållsbehandling i mer än 1 års tid och därför ska en sådan behandling regelbundet omprövas och dess risker samt fördelar noggrant bedömas med jämna mellanrum.

Mycket sällsynta fall av kolit har rapporterats hos patienter med lansoprazolbehandling. Om patienten har svår och/eller ihållande diarré ska avbrytande av behandlingen övervägas.

Om diarré kvarstår hos patienter som inte har en eradikeringsbehandling av *H. pylori* ska lansoprazolbehandlingen avbrytas. Detta på grund av risken för mikroskopisk kolit i kombination med förtjockning av kollagenlagret eller infiltration av inflammatoriska celler i tjocktarmens submukosa. I de flesta fall har symtomen på mikroskopisk kolit gått över vid utsättning av lansoprazol.

Profylaktisk behandling av peptiskt sår ska ges till patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling endast om patienten tillhör riskgruppen (t.ex. tidigare mag-tarmblödning; perforering eller ulcus; hög ålder; samtidig medicinering som är känd för att öka sannolikheten för övre gastrointestinala biverkningar [t.ex. kortikosteroider eller antikoagulantia]; förekomst av någon allvarlig komorbiditet eller långvarig användning av NSAID vid högsta rekommenderade doser).

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under lång tid (> 1 år), kan ge en lätt ökning av risken för höft-, handleds- och ryggradsfraktur, framförallt hos äldre patienter eller i samband med andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att PPI-läkemedel kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Den ökade risken kan delvis bero på andra riskfaktorer. Vid behandling av patienter med risk för osteoporos ska behandlingsrekommendationer följas samt

tillräckligt intag av D-vitamin och kalcium säkerställas.

Subakut kutan *lupus erythematosus* (SCLE)

Protonpumpshämmare utlöser SCLE mycket sällan. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och artralgi dessutom uppkommer, ska patienten uppsöka läkare snabbt och hälsovårdspersonal ska överväga att avsluta användningen av Zolt. Om tidigare användning med protonpumpshämmare har associerats med SCLE, kan risken för uppkomsten av denna biverkning öka vid användning av andra protonpumpshämmare.

Inverkan på laboratorieprov

En ökad nivå av kromogranin A (CgA) kan störa undersökningar av neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska en behandling med lansoprazol avbrytas tillfälligt minst fem dagar innan en CgA-mätning (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 avslutats.

Kortvarig behandling av refluxsymtom (halsbränna och uppstötning av det sura maginnehållet i matstrupen) utan läkarordination

Behandlingen ska inte fortsätta kontinuerligt i längre än 2 veckor utan att ha diskuterat situationen med en läkare först.

- Om patienten är minst 50 år och magbesvär har nyligen uppkommit för första gången ska patienten diskutera med en läkare innan användning av detta läkemedel inleds.
- Magsymtomen är associerade med viktnedgång, dysfagi, anemi, kräkningar eller magsymtomen har varit långvariga eller speciellt svåra.
- Patienten lider samtidigt av buksmärta eller funktionella tarmstörningar, såsom diarré, förstoppning eller svullnad.
- Patienten behöver läkemedel mot halsbränna upprepat eller nästan dagligen.
- Patienten har tidigare diagnosticerats med esofagit eller Barretts esofagus.
- Patienten använder regelbundet, mer än 4 dagar i veckan, NSAID-läkemedel eller acetylsalicylsyra (ASA)-preparat, inklusive lågdos ASA för trombosprevention (särskilt hos patienter med tidigare ventrikelsår).
- Patienten har redan använt lansoprazol under 2 veckors tid eller det är under 3 månader sedan den senaste lansoprazolkuren.
- Patienten har en pågående antibiotika- eller antimykotikakur eller någon annan kontinuerlig behandling som kan ha skadliga interaktioner med lansoprazol.
- Patienten har leversvikt.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sockerarter. 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 kapsel, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lansoprazols effekter på andra läkemedel

Läkemedel vars absorption är beroende av pH-värdet

Lansoprazol kan inverka på absorptionen av sådana läkemedel för vilka ventrikelns pH-värde har en avgörande roll för biotillgängligheten.

HIV-proteashämmare

Samtidig administrering av lansoprazol och HIV-proteashämmare vars absorption är beroende av ett surt pH-värde i ventrikeln (t.ex. atazanavir och nelfinavir) rekommenderas inte, eftersom samtidig

användning signifikant reducerar biotillgängligheten för dessa läkemedel (se avsnitt 4.4). I en studie där lansoprazol (60 mg en gång per dygn) och atazanavir (400 mg) gavs samtidigt till friska frivilliga observerades en signifikant minskning av atazanavirexponeringen (AUC och C_{max} minskade med cirka 90 %).

Ketokonazol och itrakonazol

Absorptionen av ketokonazol och itrakonazol från magtarmkanalen förbättras vid närvaro av magsyra. Administrering av lansoprazol kan leda till subterapeutiska koncentrationer av ketokonazol och itrakonazol, och kombinationen ska därför undvikas.

Digoxin

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan leda till förhöjda digoxinkoncentrationer i plasma. Plasmakoncentrationen av digoxin ska därför följas upp noggrant och digoxindosen ska vid behov justeras vid insättande och utsättande av en lansoprazolbehandling.

Läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450-enzym

Lansoprazol kan höja plasmakoncentrationerna av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Försiktighet ska iaktas om lansoprazol används samtidigt med läkemedel som metaboliseras av detta enzym och som har ett smalt terapeutiskt intervall.

Warfarin

Förhöjda INR-värden och förlängd protrombintid har rapporterats hos patienter med samtidig behandling med protonpumpshämmare och warfarin. Förhöjt INR-värde och förlängd protrombintid kan leda till blödningar som avviker från det normala och även till dödsfall. Patienter med samtidig behandling med lansoprazol och warfarin kan behöva kontrolleras avseende förhöjt INR-värde och förlängd protrombintid.

Teofyllin

Lansoprazol sänker plasmakoncentrationen av teofyllin, vilket kan minska den förväntade kliniska effekten av dosen. Patienterna ska följas vid samtidig behandling med lansoprazol och teofyllin.

Takrolimus

Samtidig administrering av lansoprazol höjer plasmakoncentrationen av takrolimus (takrolimus är ett CYP3A- och P-gp-substrat). En samtidig lansoprazolexponering har ökat den genomsnittliga exponeringen för takrolimus med upp till 81 %.

Kontroll av plasmakoncentrationen av takrolimus rekommenderas vid insättande eller utsättande av en samtidig behandling med lansoprazol.

Läkemedel som transporteras av P-glykoprotein

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

Effekter av andra läkemedel på lansoprazol

Läkemedel som hämmar enzymet CYP2C19

Fluvoxamin

Om lansoprazol används tillsammans med fluvoxamin som hämmar funktionen av enzymet CYP2C19, kan en dosreduktion övervägas. Plasmakoncentrationen av lansoprazol kan öka upp till 4-faldigt.

Läkemedel som inducerar enzymerna CYP2C19 och CYP3A4

CYP2C19- och CYP3A4-enzyminducerande medel, såsom rifampicin och johannesört (*Hypericum perforatum*), kan ge en signifikant sänkning av plasmakoncentrationen av lansoprazol.

Övriga

Metotrexat

En samtidig användning av metotrexat i höga doser kan höja och förlänga koncentrationerna av metotrexat och/eller dess metabolit i serum. Detta kan eventuellt leda till metotrexattoxicitet.

Sukralfat/antacida

Sukralfat/antacida kan minska biotillgängligheten för lansoprazol. Därför ska lansoprazol intas först då minst 1 timme gått efter intag av dessa läkemedel.

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)

Inga kliniskt signifikanta interaktioner mellan lansoprazol och NSAID-läkemedel har konstaterats, men inga formella interaktionsstudier har genomförts.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data från lansoprazolexponering under graviditeten finns inte tillgängliga. I djurstudier har inga direkta eller indirekta skadliga effekter på graviditet, embryonal-/fosterutveckling, förlossning eller utveckling efter födseln observerats.

Därför rekommenderas inte användningen av lansoprazol under graviditeten.

Amning

Det är inte känt om lansoprazol/dess metaboliter utsöndras i människans bröstmjölk. Djurstudier har visat att lansoprazol utsöndras i mjölk.

Vid beslut om amning och lansoprazolbehandling ska fortsättas eller avbrytas ska amningens fördel för barnet vägas mot lansoprazolbehandlingens fördel för modern.

Fertilitet

Data saknas kring lansoprazols effekter på människans fertilitet. Reproduktionsstudier med gravida råttor och kaniner visade inte på någon sänkt fertilitet orsakad av lansoprazol.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar såsom yrsel, vertigo, synstörningar och sömnhet kan förekomma vid användningen (se avsnitt 4.8). I dessa fall kan reaktionsförmågan försämrast.

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvenserna definieras enligt följande: 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).

	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni, eosinofili, leukopeni	Anemi	Agranulocytos, pancytopeni	
Immunsystemet				Anafylaktisk chock	
Metabolism och nutrition					Hypomagnesiemi (se avsnitt 4.4)
Psykiska störningar		Depression	Sömlöshet, hallucinationer, förvirring		Synhallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, yrsel		Rastlöshet, vertigo, parestesier,		

			sömnighet, tremor		
Ögon			Synstörningar		
Magtarmkanalen	Illamående, diarré, buksmärta, förstoppning, kräkningar, gasbesvär, muntorrhet eller torrt svalg, funduskörtel- polyper (godartade)		Glossit, kandidos i matstrupen, pankreatit, smakstörningar	Kolit, stomatit	
Lever och gallvägar	Förhöjda leverenzym- värden		Hepatit, ikterus		
Hud och subkutan vävnad	Urtikaria, klåda, utslag		Petekier, purpura, håravfall, <i>erythema multiforme</i> , fotosensitivitet	Stevens– Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys	Subakut kutan <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4)
Muskulo-skeletala systemet och bindväv		Artralgi; myalgi; frakturer i höften, händer eller rygggrad (se avsnitt 4.4)			
Njurar och urinvägar			Interstitiell nefrit		
Reproduktion sorgan och bröstkörtel			Gynekomasti		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssättet	Trötthet	Ödem	Feber, hyperhidros, angioödem, aptitlöshet, impotens		
Undersökningar				Förhöjda kolesterol- och triglycerid- värden, hyponatremi	

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 därmed kan inte behandlingsanvisningar ges. Doser på upp till 180 mg/dygn lansoprazol oralt och upp till 90 mg/dygn lansoprazol intravenöst har emellertid administrerats i 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 via hemodialys. Vid behov rekommenderas ventrikeltömning, medicinskt kol och symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrerelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC03.

Lansoprazol fungerar som protonpumpshämmare i magsäcken. Läkemedlet hämmar det sista steget vid bildningen av magsyra genom att hämma funktionen hos H^+/K^+ATP as i ventrikelns parietalceller. Hämmningen är dosberoende och reversibel och effekten riktas på både basal och stimulerad sekretion av magsyra.

Lansoprazol koncentreras i parietalcellerna och aktiveras i denna sura miljö, varpå det reagerar med sulfhydrylgruppen i H^+/K^+ATP as och hämmar enzymets funktion.

Effekt på magsyrasekretionen

Lansoprazol hämmar specifikt funktionen hos protonpumparna i parietalcellerna. En oral engångsdos på 30 mg lansoprazol hämmar pentagastrinstimulerad sekretion av magsyra till ca 80 %. Efter upprepad daglig administrering av lansoprazol i sju dagar, hämmas magsyrasekretionen med ca 90 %. Lansoprazol har motsvarande effekt på den basala sekretionen av magsyra. En oral engångsdos av 30 mg lansoprazol minskar den basala sekretionen med ca 70 % och patientens symtom lindras därmed redan efter den första dosen. Åtta dagars upprepad administrering reducerar den basala sekretionen med ca 85 %. En kapsel (30 mg) per dygn lindrar symtomen snabbt. Duodenalsår läker vanligtvis inom 2 veckor och ventrikelsår samt refluxesofagit inom 4 veckor. Genom att sänka surhetsgraden i ventrikeln, skapar lansoprazol en miljö i vilken lämpliga antibiotika kan ha effekt mot *H. pylori*.

Vid användning av syrasekretionshämmare ökar gastrinhalten i serum som en följd av 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 en behandling med protonpumpshämmare (PPI) ska avbrytas minst 5 dagar och högst 2 veckor innan CgA-mätningar. Då kan CgA-nivåerna, som kan vara vilseledande förhöjda efter PPI-behandling, 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 uppnå systemisk absorption.

Absorption och distribution

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

Studier har visat att granulat som tagits ur öppnade kapslar och som blandats i en liten mängd apelsin-, äppel- eller tomatjuice eller en matsked äppel- eller päronmos eller som ströts ut över en matsked yoghurt, pudding eller grynost, ger samma AUC-värde som då kapslarna tas som oöppnade. Ekvivalenta AUC-värden har också uppnåtts då granulatet blandats i äppeljuice och administrerats via nasogastrisk sond.

Metabolism och eliminering

Lansoprazol metaboliseras i stor utsträckning i levern, och metaboliterna utsöndras både via njur- och gallvägarna. Metabolismen av lansoprazol katalyseras huvudsakligen av enzymet CYP2C19. Även enzymet CYP3A4 bidrar till metabolismen. Halveringstiden för elimineringen i plasma hos friska försökspersoner är mellan 1–2 timmar efter engångsdoser eller upprepade doser. Ackumulering i kroppen hos friska försökspersoner har inte observerats efter upprepade doser av lansoprazol. Sulfon-, sulfid- och 5-hydroxyderivat av lansoprazol har identifierats i plasma. Dessa metaboliter hämmar sekretionen något eller inte alls.

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.

Farmakokinetiken för äldre patienter

Clearance av lansoprazol är reducerad hos äldre patienter och halveringstiden för elimineringen är förlängd med ca 50–100 %. Den maximala plasmakoncentrationen av lansoprazol var inte förhöjd hos äldre patienter.

Farmakokinetiken för pediatrik population

Farmakokinetiken för lansoprazol har utvärderats hos barn i åldern 1–17 år: exponeringen bedömdes likartad som hos vuxna, då dosen var 15 mg för barn med kroppsvikt under 30 kg och 30 mg hos barn med högre kroppsvikt.

Exponeringen var jämförbar med den hos vuxna även då en engångsdos lansoprazol på 17 mg/m² (kroppsyta) eller 1 mg/kg kroppsvikt administrerades till barn i åldern 2–3 månader upp till 1 års ålder.

Högre exponering för lansoprazol, jämfört med den hos vuxna, har observerats hos barn under 2–3 månaders ålder då lansoprazol administrerats som engångsdos på 1,0 mg/kg kroppsvikt eller 0,5 mg/kg kroppsvikt.

Farmakokinetiken för patienter med leversvikt

Exponeringen för lansoprazol är fördubblad hos patienter med lindrig leversvikt och ännu mycket högre hos patienter med måttlig eller allvarlig leversvikt.

Långsamma CYP2C19-metaboliserare

Enzymet CYP2C19 uppvisar genetisk polymorfism och 2–6 % av populationen är homozygota för en muterad CYP2C19-allel och saknar därför ett funktionellt CYP2C19-enzym (så kallade långsamma

metaboliserare). Exponeringen för lansoprazol är flerfaldigt högre hos långsamma metaboliserare än hos snabba metaboliserare.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

I två karcinogenicitetsstudier på råttor orsakade lansoprazol en dosberoende hyperplasi av enterokromaffinliknande celler (ECL) i magsäcken och karcinoider av ECL-celler. Dessa var i samband med hypergastrinemi på grund av hämmad magsyrasekretion. Därtill observerades intestinal metaplasi, hyperplasi av testikulära interstitialceller (Leydigs celler) och benigna Leydigcellstumörer. Efter 18 månaders behandling observerades retinal atrofi. Detta har inte observerats hos apa, hund eller mus.

I karcinogenicitetsstudier på mus utvecklades dosberoende ECL-cellhyperplasi i magsäcken, levertumörer och adenom i testikelns nät.

Den kliniska relevansen för dessa fynd är oklar.

Studier med unga djur

Lansoprazol administrerades till unga råttor efter födseln från dag 7 (motsvarar nyfödd ålder hos människa) till dag 62 (motsvarar ungefär 14 års ålder hos människa).

Incidensen av hjärtklaffhyperplasi konstaterades öka i studier med unga råttor (8 veckors studie, 6 veckors toxikokinetisk dositeringsstudie och en utvecklingskänslighetsstudie). Fynden korrigerades eller började korrigeras efter en 4 veckors läkemedelsfri återhämtningsfas. Råttor yngre än 21 dygn sedan födseln (motsvarar ca 2 års ålder hos människa) var mera utsatta för hjärtklaffhyperplasi. Den justerade säkerhetsmarginalen för den förväntade exponeringen hos människa är 3–6-faldig jämfört med exponeringen som observerats i studier på unga djur då kriteriet var AUC-värdet vid NOEL-nivån (no observed effect level d.v.s. nivå då ingen effekt konstateras) (8 veckors studie, 6 veckors toxikokinetisk dositeringsstudie) eller LOEL-nivå (lowest observed effect level, nivå för minimal effekt) (utvecklingskänslighetsstudie).

I studierna observerades förändringar i hanarnas reproduktionsvävnad (testiklar och bitestiklar). Därtill har fördröjd tillväxt observerats hos han- och honråttor vilket ledde till försenad förtjockning av den femorala tillväxtplattan endast hos hanar.

Betydelsen av dessa fynd för den pediatrika populationen är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)
Natriumlaurilsulfat
Meglumin
Mannitol (E421)
Hypromellos
Makrogol
Talk
Polysorbat 80
Titandioxid (E171)
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer

Kapselhölje
Gelatin
Titandioxid (E171)

15 mg kapslar:
Kinolingult (E104)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Al/Al-blistерförpackning: 3 år.

HDPE-burk: 4 år. Används inom 6 månader efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Al/Al-blistерförpackning:

Förvaras vid högst 30 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE-burk:

Förvaras vid högst 30 °C.

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-blistерförpackning:

15 mg: 7, 14, 28, 56 och 98 kapslar.

30 mg: 7, 14, 28, 56 och 98 kapslar.

HDPE-burk, med polypropenlock. Locket innehåller kiseldioxidgel som torkmedel.

15 mg: 7, 14, 28, 56 och 98 kapslar.

30 mg: 7, 14, 28, 56 och 98 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

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

15 mg: MTnr 30272

30 mg: MTnr 30273

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 juni 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 1 mars 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.9.2021