

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Østrig	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
Danmark	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
Tyskland	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
Finland	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
Sverige	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse
			Lansocid	30 mg	Enterokapsel	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRINGEN AF PRODUKTRESUMEET FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG GASTRO-RESISTENTE KAPSLER, HÅRDE (se bilag I)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, gastro-resistente kapsler, hårde, blev indbragt til voldgiftsafgørelse i henhold til artikel 29 i Rådets direktiv 2001/83/EF, med senere ændringer, efter at Tyskland havde givet udtryk for betænkeligheder under en procedure om gensidig anerkendelse med Finland som referencemedlemsstat. Produktresuméet for referenceproduktet i Tyskland indeholder ikke indikationerne for samtidig anvendelse af NSAID'er samt behandling og forebyggelse af gastrisk og duodenal ulceration forårsaget af disse præparater.

- behandling af godartede gastriske og duodenale ulcera i tilknytning til anvendelse af anti-inflammatoriske analgetika hos patienter, som kræver løbende antiinflammatorisk, analgetisk behandling.

Mavesyre er en vigtig faktor for opståen af gastroduodenale ulcera, og det er påvist, at hæmning af syre er effektiv til heling af NSAID-inducerede ulcera. Hos patienter, som fortsætter med at tage NSAID'er, forsinkes helingen.

Agrawal m.fl. gennemførte en dobbeltblind RCT-undersøgelse af 353 patienter med gastrisk ulcus, som fortsatte med at få konstante doser af NSAID. Der blev randomiseret patienter til behandling med enten ranitidin 150 mg to gange dagligt eller lansoprazol, 15 mg eller 30 mg én gang dagligt i 8 uger. Helingen blev vurderet ved en endoskopisk undersøgelse efter uge 4 og 8 uger.

Efter 8 ugers behandling blev der observeret heling hos 61 (53 %) af 115, 81 (69 %) af 118 og 85 (73 %) af 117 patienter, som modtog henholdsvis ranitidin, lansoprazol 15 mg og lansoprazol 30 mg ($P < 0,05$ for ranitidin vs. begge lansoprazol-doser).

Efter 4 uger var de tilsvarende helingsrater 30 %, 47 % og 57 %. For duodenal ulcera ($n=46$) var helingsraterne mellem 81 % - 93 % efter uge 8 i den 3. behandlingsgruppe. Sikkerheden kunne sammenlignes i de to grupper. **Matsukawa m.fl.** undersøgte i en ukontrolleret undersøgelse virkningen af lansoprazol 15 mg og 30 mg hos 47 patienter med NSAID-inducerede gastroduodenale ulcera. Patienter med duodenale ulcera ($n=3$) blev behandlet i 6 uger og patienter med gastriske ulcera ($n=42$) eller multiple ulcera ($n=5$) i 8 uger. Den samlede helingsrate var i følge Sakitas's klassifikation 95 %. S2-helingsraten (god heling) var 35 %. **Campell m. fl.** undersøgte i samlede analyser af to identiske dobbeltblinde RCT-undersøgelser, hvori lansoprazol blev sammenlignet med ranitidine, indvirkningen af forudgående behandling for *Helicobacter pylori* - (*H. pylori*) infektion på helingsraterne for gastrisk ulcus hos patienter, der fik NSAID og sekrethæmmende medicin. Der deltog i alt 692 patienter. Simple helingsrater (uafhængig af *H. pylori*- status) var efter uge 8 hhv. 66 %, 74 % og 50 % i grupperne med lansoprazol 15 mg, 30 mg og ranitidin; $P < 0,001$). Hos patienter med *H. pylori*-infektion, som fik NSAID'er, fremmede det sekretionshæmmende middel helingen af gastrisk ulcus væsentligt (70 % vs 61 %, $P < 0,05$). I en undersøgelse offentliggjort i sammendrag (**Goldstein m. fl.**) var helingsraterne hhv. 64% og 76% for dosis på 15 mg og 30 mg efter uge 8. Efter uge 4 var helingsraterne hhv. 44 % og 51 % for dosis på 15 mg og 30 mg.

De protonpump hæmmende midler omeprazol, lansoprazol og pantoprazol metaboliseres alle hovedsagelig via cytochrom P450 isoform CYP2C19. Alle tre har et meget begrænset potentiale for lægemiddelinteraktion på CYP-niveau (**Unge og Andersson 1997**). Interaktion med NSAID'er ikke blevet antydnet.

- Profylakse af gastriske og duodenale ulcera i tilknytning til anvendelse af anti-inflammatoriske midler samt lindring af symptomer hos patienter, der kræver fortsat anti-inflammatorisk behandling.

Der er fremlagt 3 offentliggjorte dokumenter om den kliniske dokumentation for forebyggelse af NSAID-relaterede ulcera. **Lai m. fl.** undersøgte 123 patienter smittet med *H. pylori* og med ulcerkomplikationer,

som var relateret til anvendelse af lav-dosis aspirin. Efter vellykket heling af ulcera og eradikation af H. pylori blev der foretaget en randomisering af patienter til behandling med lansoprazol 30 mg eller placebo i tillæg til aspirin 100 mg dagligt i 12 måneder. Det primære endepunkt var recidiverende ulcerkomplikationer. Under opfølgningen havde 9/61 patienter (14,8 %) i placebo-gruppen recidiverende ulcerkomplikationer i forhold til 1/62 patienter (1,6 %) i lansoprazol-gruppen (P=0,008). **Graham m. fl.** gennemførte en prospektiv, dobbeltblind RCT- undersøgelse af 537 patienter uden H. pylori-infektion med langtidsbrug af NSAID og endoskopisk bekræftet gastrisk ulcus. Patienter blev randomiseret til at modtage placebo, misoprostol eller lansoprazol 15 mg eller 30 mg i 12 uger. Ulcus-status blev bestemt efter en endoskopisk undersøgelse i uge 4, 8 og 12. Procenttallene for gastrisk ulcusfri patienter var 51 %, 93 %, 80 % og 82 % for hhv. placebo, misoprostol, lansoprazol 15 mg og lansoprazol 30 mg-gruppen. Anvendelsen af antacid var betydeligt mindre blandt patienter i lansoprazo-gruppen end blandt patienter i misoprostol- og placebo-grupperne. Patienter i lansoprazol-gruppen havde betydeligt færre abdominale smerter i forhold til patienter i misoprostol-gruppen. **Lai m. fl.** undersøgte 43 patienter med peptisk ulcus, som var blevet smittet med H. pylori, mens de fik NSAID. Patienterne modtog eradikationsbehandling efterfulgt af lansoprazol 30 mg i 4 uger. Patienter med helet ulcus og eradikeret H. pylori fik derefter naproxen 750 mg dagligt og blev randomiseret til at få enten lansoprazol 30 mg eller ingen behandling i 8 uger. Det primære slutpunkt var recidiverende symptomatiske og komplicerede ulcera i løbet af de 8 uger. Der blev også foretaget endoskopi i uge 8. Den kumulative incidens af symptomatiske og komplerede ulcera i uge 8 var 4,5 % i lansoprazol-gruppen og 42,9 % i gruppen, der ingen behandling modtog (P=0.0025).

Benefit/risk-forholdet:

De bibliografiske oplysninger fremlagt af ansøgeren viser, at lansoprazol hos patienter, der fortsætter med at få NSAID, er mere virksomt til at hele gastriske ulcera end H₂-receptor- antagonist, og helingsraterne er acceptable, selv om de er lidt lavere end dem, der er indberettet for omeprazol. Der er kun sparsomme oplysninger om helingsraterne for duodenale ulcera, men duodenale ulcera er kendt for i almindelighed at hele bedre end gastriske ulcera efter syrehæmning. De begrænsede data for lansoprazol understøtter dette. Der er ingen formelle interaktionsundersøgelser foretaget med lansoprazol og NSAID. Adskillige kliniske undersøgelser og omfattende kliniske erfaringer har ikke indikeret, at der eksisterer interaktioner, når lansoprazol administreres samtidig med NSAID. Endvidere er der i interaktionsundersøgelser med omeprazol og flere NSAID'er ingen interaktion påvist. Manglen på formelle interaktionsundersøgelser med NSAID skal afspejles fuldt ud i produktbeskrivelsen.

De fremlagte bibliografiske data giver dokumentation til underbygning af indikationerne:

- Behandling af NSAID-relaterede benigne gastriske og duodenale ulcera hos patienter, der kræver løbende behandling med NSAID
- Profylakse mod NSAID-relaterede benigne gastriske og duodenale ulcera hos risikopatienter, der kræver løbende behandling med NSAID

En indikation om lindring af symptomer i denne population var dog ikke tilstrækkeligt underbygget. I forhold til placebo reducerer lansoprazol kun behovet for antacider i en af undersøgelserne, men der blev ikke påvist væsentlige forskelle med hensyn til symptomerne.

Benefit-risk profilen af Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg til de ansøgte indikationer kan derfor anses for gunstig.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEET

Ud fra følgende betragtninger:

- Hensigten med henvisningen var at opnå enighed om et produktresumé med henblik på indikationen,
- det af ansøgeren foreslåede produktresumé er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation og den faglige drøftelse i udvalget –

anbefaler CHMP , at der udstedes markedsføringstilladelse med ændringer af produktresuméet for Lansoprazol HEXAL og de tilknyttede navne. (se bilag I). Produktresumé med ændringer fremgår af bilag III.

BILAG III

ÆNDRET PRODUKTRESUME FOR REFERENCE MEDLEMSLANDET

Bemærk: Dette er det SPC, der var bilag til Europa-Kommissionens beslutning vedrørende denne artikel 29 arbitreringssag vedrørende lægemidler indeholdende lansoprazol. Teksterne var gyldige på det tidspunkt.

Efter Europa-Kommissionens beslutning vil denne text blive opdateret om nødvendigt af myndighederne i medlemsstaterne. Denne tekst repræsenterer derfor ikke nødvendigvis de gældende tekster.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Lansoprazol og tilhørende navne (se Bilag I), 15 mg gastro-resistent kapsel, hård
Lansoprazol og tilhørende navne (se Bilag I), 30 mg gastro-resistent kapsel, hård

[Se Bilag I – udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver hård kapsel indeholder 15 eller 30 mg lansoprazol.

[Udfyldes nationalt]

Hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Gastro-resistent kapsel, hård

15 mg:

Ugennemsigtig, gul hård gelatinekapsel, indeholdende piller med enterisk belægning.

30 mg:

Ugennemsigtig, hvid hård gelatinekapsel, indeholdende piller med enterisk belægning.

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1. Terapeutiske indikationer

- Behandling af duodenalt og gastrisk ulcus bekræftet ved endoskopi eller røntgen.
- Behandling af reflux øsofagitis.
- Længerevarende profylakse mod reflux øsofagitis.
- Zollinger-Ellison syndrom.
- Behandling af NSAID-relaterede benigne gastriske og duodenale ulcera hos patienter, der kræver løbende behandling med NSAID.
- Profylakse mod NSAID-relaterede benigne gastriske og duodenale ulcera hos risikopatienter, der kræver løbende behandling med NSAID.

4.2. Dosering og indgivelsesmåde

Behandling af duodenal ulcus:

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang daglig i 2 uger. Hos patienter, der ikke er helt ophelede inden for dette tidsrum, bør medicineringsen fortsætte med samme dosis i endnu to uger.

Behandling af gastrisk ulcus:

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang daglig i 4 uger. Ulcus heler sædvanligvis op inden for 4 uger, men hos patienter, der ikke er helt ophelede inden for dette tidsrum, bør medicineringsen fortættes med samme dosis i endnu 4 uger.

Behandling af reflux øsofagitis:

Den anbefalede dosis lansoprazol er 30 mg én gang daglig i 4 uger. Hos patienter, der ikke er helt ophelede inden for dette tidsrum, kan behandlingen fortsætte med den samme dosis i endnu 4 uger.

Profylakse mod reflux øsofagitis:

15 mg én gang daglig. Dosis kan øges op til 30 mg daglig efter behov.

Zollinger-Ellison syndrom:

Den anbefalede indledningsdosis er 60 mg én gang daglig. Dosis bør justeres individuelt, og behandlingen bør fortsætte så længe, det er nødvendigt. Daglige doser på op til 180 mg er blevet anvendt. Hvis den påkrævede daglige dosis overskrider 120 mg, bør den gives i to opdeltede doser.

Benigne NSAID-relaterede gastriske og duodenale ulcera:

30 mg én gang daglig i fire uger. Hos patienter, der ikke er helt ophelede, kan behandlingen fortsætte i endnu 4 uger. For risikopatienter eller med ulcera, der er vanskelige at hele, bør et længere behandlingsforløb og/eller en højere dosis overvejes.

Profylakse mod NSAID-relaterede gastriske og duodenale ulcera hos patienter, der kræver løbende behandling med NSAID:

15 mg én gang daglig. Hvis behandlingen ikke virker, bør en dosis på 30 mg én gang daglig anvendes.

Symptomatisk gastro-øsofageal reflux-lidelse:

Den anbefalede dosis er 15 mg eller 30 mg én gang daglig. Lettelse af symptomerne opnås hurtigt. Individuel justering af dosis bør overvejes. Hvis symptomerne ikke er lettet inden for 4 uger med en daglig dosis på 30 mg, anbefales yderligere undersøgelser.

Nedsat lever- eller nyrefunktion:

Der er intet behov for at ændre dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Den normale daglige dosis på 30 mg bør imidlertid ikke overskrides hos disse patienter. Der bør udvises forsigtighed ved administration af lansoprazol til patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med en let nedsættelse bør dosis ikke overstige 30 mg. Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion, bør dosis begrænses til 15 mg daglig. På grund af mangel på data hos patienter med kraftig nedsat leverfunktion, bør disse patienter ikke behandles med lansoprazol (se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen").

Børn:

Lansoprazol anbefales ikke til børn, da sikkerhed og virkning ikke er blevet fastslået hos denne population.

Ældre:

Grundet forsinket elimination af lansoprazol hos de ældre, kan det være nødvendigt at indgive behandlingen i doser på 15 til 30 mg, justeret efter individuelle kra. Den daglige dosis til ældre bør imidlertid ikke overstige 30 mg.

Kapslerne synkes hele med væske. Kapslerne kan tømmes, men indholdet må ikke tygges eller stødes. Samtidig indtagelse af mad nedsætter hastigheden af og reducerer absorptionen af lansoprazol. Dette lægemiddel har den bedste virkning, når det tages på tom mave.

4.3. Kontraindikationer

Overfølsomhed over for lansoprazol eller over for et eller flere af produktets hjælpestoffer.

4.4. Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Diagnosen af gastroduodenale ulcera og reflux øsofagitis bør bekræftes ved endoskopi eller andre passende diagnostiske metoder. Reflux øsofagitis fremstår måske ikke som ulceration og/eller visuel beskadigelse, hvorfor i visse tilfælde endoskopi alene ikke er tilstrækkelig.

Muligheden for malign gastrisk tumor bør udelukkes, inden der indledes behandling af gastrisk ulcus med lansoprazol, da lansoprazol kan maskere symptomerne og forsinke diagnosen.

Lansoprazol bør anvendes med forsigtighed hos patienter med svær hepatisk funktionsvigt (se pkt. 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde").

Lansoprazol har samme virkningsmekanisme som omeprazol og begge øger gastrisk pH. Følgende udtalelse fremsættes analogt til omeprazol. Nedsat gastrisk aciditet på grund af lansoprazol øger det gastriske antal af bakterier, der normalt er tilstede i gastrointestinalkanalen. Behandling med lansoprazol kan lede til en let øget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter*.

Patienter, der lider af gastro-duodenale ulcera, bør tage muligheden for infektion med *H. pylori* som en ætiologisk faktor i betragtning.

Hvis lansoprazol, i kombination med antibiotika, anvendes til udryddelsesbehandling af *H. pylori*, bør brugsanvisningerne for disse antibiotika også følges.

På grund af begrænsede sikkerhedsdata for patienter på vedligeholdelsesbehandling i mere end 1 år, bør man regelmæssigt gennemgå behandlingen og en gennemgribende vurdering af fordele og risici bør regelmæssigt foretages hos disse patienter (se pkt. 5.3 "Prækliniske sikkerhedsdata").

Hvis der forekommer synsforstyrrelser under længerevarende brug (> 1 år), bør man rådføre sig med en oftalmolog.

Patienter med sjældne arvelige problemer som fruktose intolerance, glukose-galaktose malabsorption eller sukrase-isomaltase mangel bør ikke tage dette lægemiddel.

4.5. Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Lægemidler forbundet med cytochrom P450

Da lansoprazol metaboliseres via et lægemiddelmetaboliserende enzymssystem forbundet med cytochrom P450 (CYP2C19 og CYP3A4), er interaktioner med lægemidler metaboliseret via det samme enzymssystem mulige.

Virkningerne af andre lægemidler på lansoprazol:

Lægemidler, der hæmmer CYP2C19

Lægemidler, der hæmmer CYP2C19, kan øge plasmakoncentrationen af lansoprazol. Fluvoxamin, en hæmmer af CYP2C19, øgede plasmakoncentrationerne af lansoprazol op til 4 gange.

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4

Lægemidler, der hæmmer CYP3A4, såsom ketoconazol, itraconazol, proteasehæmmere, makrolider etc., kan markant øge plasmakoncentrationerne af lansoprazol.

Virkninger af lansoprazol på andre lægemidler:

Ketoconazol og itraconazol

Absorptionen af ketoconazol og itraconazol fra gastrointestinalkanalen fremmes af tilstedeværelsen af mavesyre. Administration af lansoprazol kan resultere i subterapeutiske koncentrationer af ketoconazol

og itraconazol, og kombinationen bør undgås. Virkningen kan også være tilstede, hvis lansoprazol kombineres med andre lægemidler med pH-afhængig absorption.

Digoxin

Samtidig administration af lansoprazol og digoxin kan lede til øgede plasmaniveauer af digoxin. Hos patienter, der får digoxin, bør plasmaniveauerne derfor overvåges, og digoxindosis om nødvendigt justeres.

Lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4

Lansoprazol kan give anledning til øgede plasmakoncentrationer af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4. Der tilrådes derfor forsigtighed, når lansoprazol kombineres med lægemidler, der metaboliseres af dette enzym.

Tacrolimus

Samtidig administration af lansoprazol øger plasmakoncentrationerne af tacrolimus (et CYP3A og P-gp substrat). Eksponering for lansoprazol øgede middel eksponering for tacrolimus med op til 81%. Monitorering af tacrolimus plasmakoncentrationer er tilrådelig, når samtidig behandling med lansoprazol indledes eller afsluttes.

Carbamazepin

Der tilrådes forsigtighed under samtidig behandling med carbamazepin (et CYP3A substrat) og lansoprazol. Lægemiddelkombinationen kan resultere i øgede koncentrationer af carbamazepin såvel som nedsatte koncentrationer af lansoprazol.

Fenytoin

Undersøgelser har vist, at doseringen af fenytoin (CYP2C19 og CYP2C9 substrat) måske må nedsættes ved samtidig administration af lansoprazol. Forsigtighed og monitorering af fenytoin plasmakoncentrationerne er tilrådelig, når man indleder og afslutter behandling med lansoprazol.

Warfarin

Forsigtighed og øget frekvens af monitorering er tilrådelig, når man indleder eller afslutter samtidig behandling med lansoprazol hos patienter, der behandles med warfarin.

Teofyllin

Lansoprazol giver en 14% reduktion i plasmakoncentrationerne af teofyllin. Individuelle patienter kan få en klinisk relevant nedgang. Der tilrådes forsigtighed, når man kombinerer de to lægemidler.

Klinisk signifikante interaktioner af lansoprazol med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler eller diazepam er ikke blevet påvist. Formelle interaktionundersøgelser med lansoprazol og NSAID'er er ikke blevet gennemført.

Antacider og sukralfat kan nedsætte lansoprazols biotilgængelighed. Dosis af lansoprazol bør derfor tages mindst en time før eller efter.

Lansoprazol er blevet set at hæmme transportproteinet P-glycoprotein (P-gp) in vitro. Det kan ikke udelukkes, at lansoprazol kan påvirke transport via dette protein givende anledning til øgede plasmakoncentrationer af P-gp substrater såsom digoxin.

Der bør udvises forsigtighed ved kombination af lansoprazol med lægemidler, der har et smalt terapeutisk indeks, da virkningen af lansoprazol på andre lægemidlers metabolisme ikke er blevet omfattende undersøgt.

De følgende interaktioner mellem lansoprazol og visse antibiotika anvendt til udryddelsesbehandling er blevet fundet indtil nu:

Samtidigt administrerede lægemidler	Dosering og varighed af kombineret administration	Virkning*
lansoprazol + clarithromycin	30 mg + 500 mg 3 gange/dag i 5 dage	Øgede plasmaniveauer af en clarithromycinmetabolit med 16 %; øget biotilgængelighed af lansoprazol med 19 % op til 32 %
lansoprazol + amoxicillin	30 mg + 1000 mg 3 gange/dag i 5 dage	Nedsætter optagelsen af amoxicillin
lansoprazol + metronidazol	Endnu ikke undersøgt	
lansoprazol + clarithromycin + amoxicillin	30 mg + 500 mg + 1000 mg to gange daglig i 5 dage	Øger biotilgængeligheden og halveringstiden for lansoprazol med 30 % hver; øgede plasmaniveauer af en clarithromycinmetabolit med 30 %

*Virkningerne af clarithromycin på lansoprazols farmakokinetik er sandsynligvis afhængig af patientens CYP2C19 genotype. En dårlig metabolisator ville have mere udprægede virkninger end en omfattende metabolisator.

Indtagelsen af mad nedsætter lansoprazols biotilgængelighed: Det anbefales at tage lansoprazol inden måltidet.

4.6. Graviditet og amning

Der foreligger for lansoprazol ingen kliniske data over eksponerede graviditeter. Dyreundersøgelser indikerer ingen direkte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, embryonal/føtal udvikling, barsel eller postnatal udvikling.

Brugen af lansoprazol under graviditet anbefales derfor ikke.

Det vides ikke, om lansoprazol udskilles i human brystmælk. Dyreundersøgelser har vist udskillelse af lansoprazol i mælk. En beslutning om at fortsætte/afbryde amning eller fortsætte/afbryde behandling med lansoprazol bør foretages, idet fordelene ved amning for barnet og fordelene ved lansoprazolbehandling for kvinden bør tages i betragtning.

4.7. Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Bivirkningsreaktioner såsom svimmelhed og træthed kan forekomme (se pkt. 4.8 "Bivirkninger"). Under disse omstændigheder kan evnen til at reagere være nedsat. Dette bør tages i betragtning ved kørsel eller betjening af maskiner (se pkt. 4.8 "Bivirkninger").

4.8 Bivirkninger

	Almindelige (>1%)	Ualmindelige (0,1-1%)	Sjældne (0,01-0,1%)	Meget sjældne (<0,01%)
Gastrointestinalt	kvalme, diaré, mavesmerter, forstoppelse, opkastning, flatulens og dyspepsi.		Tør mund eller hals, glossitis, candidiasis i øsofagus, pancreatitis	colitis, stomatitis og sort tunge.
Hud og hår	eksem, urticaria og kløen.		petechia, purpura, hårtab, erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom og	

			toksisk epidermal nekrolyse.	
Nervesystemet	hovedpine, svimmelhed		rastløshed, insomnia, dødsighed, depression, hallucination, konfusion, vertigo og paræstesier, somnolens, tremor.	
Lever og nyrer		Øgning i niveauerne for leverenzzymer.	hepatitis, ikterus og interstitiel nefritis.	
Blod			thrombocytopeni, eosinofili, pancytopeni og agranulocytose, anæmi, leucopeni.	agranulocytose
Kardiovaskulært			perifert ødem, palpitationer og brystmerter.	
Muskuloskeletale og bindevævsforstyrrelser			muskel- og ledsmerter	
Sanser			smagsforstyrrelser og synsforstyrrelser.	
Endokrine forstyrrelser				gynecomasti, galactorrhoea.
Alment	træthed.		feber, hyperhidrose, bronchiekonstriktion, impotens og angiødem.	anafylaktisk shock, almen utilpashed
Underøgelser				øgning i niveauerne for kolesterol og triglycerid.

4.9. Overdosering

Virkningerne ved overdosering med lansoprazol hos mennesker er ikke kendte (selvom den akutte toksicitet sandsynligvis er lav) og vejledninger for behandling kan derfor ikke gives. Daglig doser på op til 180 mg lansoprazol er imidlertid blevet givet under afprøvninger uden signifikante bivirkninger. Der henvises til pkt. 4.8 "Bivirkninger" for mulige symptomer på overdosering med lansoprazol. Lansoprazol bliver ikke signifikant elimineret ved hæmodialyse. Om nødvendigt anbefales gastrisk lavage, aktivt kul og symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1. Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: protonpumpe-hæmmere, ACT-kode: A02BC03.

Lansoprazol er en gastrisk protonpumpe-hæmmer. Den hæmmer det sidste trin i dannelsen af mavesyre ved at hæmme aktiviteten af H^+/K^+ ATPase i mavens parietalceller. Hæmningen er dosisafhængig og reversibel, og virkningen gælder for både basal og stimuleret sekretion af mavesyre. Lansoprazol er koncentreret i parietalcellerne og aktiveres i det sure miljø, hvorefter det reagerer med sulfhydrylgruppen hos H^+/K^+ ATPase, hvilket medfører hæmning af enzymaktiviteten.

Virkning på sekretion af mavesyre:

Lansoprazol er en specifik hæmmer af parietalcellens protonpumpe. En enkelt oral dosis lansoprazol 30 mg hæmmer pentagastrin-stimuleret mavesyresekretion med omkring 80%. Efter gentagen daglig administration i syv dage, opnås en cirka 90% hæmning af mavesyresekretionen. Det har en korresponderende virkning på den basale sekretion af mavesyre. En enkelt oral dosis på 30 mg nedsætter basal sekretion med omkring 70%, og patientens symptomer lettes dermed, begyndende med den allerførste dosis. Efter otte dage med gentagen administration er reduktionen cirka 85%. En hurtig lettelse af symptomer nås med 30 mg daglig, og de fleste patienter med duodenalulcus bliver raske inden for 2 uger, patienter med mavesår og reflux øsofagitis inden for 4 uger.

5.2. Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling:

Lansoprazol bliver hurtigt inaktiveret af mavesyren, og lansoprazol bliver derfor givet som entero-coated granulat i gelatinekapsler. Absorption fra duodenum er hurtig, og plasma peak koncentration opnås inden for 1,5-2,0 timer. Biotilgængelighed efter en enkelt dosis på 30 mg og efter gentagen daglig administration er 80-90%. Indtagelse af mad nedsætter absorptions hastigheden for lansoprazol og nedsætter biotilgængeligheden (AUC) med omkring 25%. Antacider og sukralfat kan nedsætte biotilgængeligheden af lansoprazol. Plasma proteinbindingen for lansoprazol er omkring 95%, men dette er ikke fundet at have en signifikant virkning på andre proteinbundne lægemidler.

Metabolisme og elimination:

Metabolismen af lansoprazol er hovedsagelig katalyseret af enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 medvirker også til metabolismen. CYP2C19 er underkastet genetisk polymorfi og 2-6% af befolkningen, kaldet dårlige metabolikere (PM'er), er homozygote for en mutant CYP2C19 allele og mangler derfor et funktionelt CYP2C19 enzym. Eksponeringen af lansoprazol er adskillige gange højere hos PM'er end hos ekstensive metabolikere (EM'er).

Eliminationshalveringstiden for lansoprazol er 1,0-2,0 timer. Der er ingen ændring i halveringstiden under behandling. En enkelt dosis lansoprazol har en hæmmende virkning på mavesyresekretionen, der varer mere end 24 timer. Da lansoprazol aktiveres i parietalcellerne, er dets plasmakoncentration ikke relateret til hæmning af mavesyre. Lansoprazol metaboliseres hovedsagelig i leveren. Tre metabolitter er blevet identificeret i plasma: Sulfonen, 5-hydroxy lansoprazol og sulfiden. Disse metabolitter har ingen signifikant virkning på syresekretionen. Omkring 15-50% af metabolitterne udskilles i urinen og resten i fæces. Tre metabolitter er blevet identificeret i urinen: 5-hydroxysulfon, 5-hydroxysulfid og 5-hydroxylansoprazol. Hos patienter med skrumpelever er AUC for lansoprazol signifikant øget, og eliminationshalveringstiden er forlænget, men der er ikke fundet nogen tegn på akkumulering af lansoprazol. Biotilgængeligheden for lansoprazol er ikke signifikant ændret ved nyreinsufficiens. Elimination af lansoprazol hos ældre er en anelse forsinket.

5.3. Prækliniske sikkerhedsdata

Prækliniske data afslører ingen specielle farer for mennesker baseret på konventionelle undersøgelser over sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering, toksicitet ved reproduktion eller genotoksicitet.

I to undersøgelser over carcinogenicitet hos rotter frembragte lansoprazol dosis-relateret gastrisk ECL cellehyperplasi og ECL cellecarcinoider forbundet med hypergastrinæmi grundet hæmning af syresekretionen og retinal atrofi. Retinal atrofi forekom ikke før 18 måneders behandling. Dette blev ikke set hos aber, hunde eller mus. Hos mus udvikledes dosis-relateret ECL cellehyperplasi såvel som levertumorer og adenom af rete testis. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

Resultater af undersøgelser af carcinogent potentiale viser, at behandling med lansoprazol er forbundet med Leydig cellehyperplasi og benign Leydig celledumorer hos rotter

Intestinal metaplasi er blevet fundet ved dyreundersøgelser hos rotter. Den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1. Fortegnelse over hjælpestoffer

Sukkerkugler (sukrose og majstivelse)
Natriumlaurylsulfat
Meglumin
Mannitol
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Polysorbat 80
Titaniumdioxid (E 171)
Metakrylsyre – ethakrylat copolymer, 1:1, dispersion 30%

Kapselskal

Gelatine
Titaniumdioxid (E 171)

Derudover for Lansoprazol 15 mg:
Quinolin gul (E 104)

[Udfyldes nationalt]

6.2. Uforligeligheder

Ikke relevant

6.3. Opbevaringstid

3 år

6.4. Særlige opbevaringsforhold

Opbevares ved under 25 °C
Opbevares i den oprindelige emballage beskyttet mod fugt.

6.5. Emballage (art og indhold)

Aluminium/aluminium blisterpakning (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 og 250 kapsler

Lansoprazol 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 og 250 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser bliver nødvendigvis markedsført.

[Udfyldes nationalt]

6.6. Eventuelle instruktioner vedrørende anvendelse og håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

[Udfyldes nationalt]

7. INDEHAVER AF MARKEDFØRINGSTILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN