

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA,
ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Itävalta	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – kovat kapselit	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansohexal 30 mg – kovat kapselit	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Denmark	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Saksa	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg – kovat kapselit	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansohexal 30 mg – kovat kapselit	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Suomi	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15 mg	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Sweden	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansocid	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta

LIITE II

**EMEAN ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA
VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET**

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO 15 MG:N JA 30 MG:N KOVIEN LANSOPRAZOL HEXAL-ENTEROKAPSELEIDEN TIETEELISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Kovat 15 mg:n, 30 mg:n Lansoprazol HEXAL-enterokapselit on alistettu välimiesmenettelyyn neuvoston direktiivin 2001/83/EY (sellaisena kuin se on muutettuna) 29 artiklan mukaisesti sen jälkeen, kun Saksa esitti huolensa vastavuoroisen tunnustamismenettelyn aikana Suomen ollessa referenssijäsenvaltio. Referenssivalmisteen tuoteyhteenveto Saksassa ei sisällä tietoja samanaikaisesta käytöstä ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden (NSAID) kanssa eikä tietoja näiden yhdisteiden aiheuttaman maha- tai pohjukaissuolihaavan hoidosta ja ehkäisystä.

- Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduskipulääkitystä.

Mahahappo on keskeisessä asemassa mahan ja pohjukaissuolen haavoissa, ja happoinhibition on voitu osoittaa parantavan tehokkaasti NSAID-valmisteisiin liittyviä haavoja. Parantuminen pitkittyy potilailla, jotka jatkavat NSAID-lääkitystä.

Agrawal tutkimusryhmineen toteutti kaksoissokkoutetun, satunnaistetun ja valvotun kliinisen kokeen 353 mahahaavapotilaalla, jotka saivat edelleen NSAID-valmisteita. Potilaat satunnaistettiin hoidoille, joihin kuului joko ranitidiinia 150 mg kahdesti päivässä tai lansopratsolia 15 mg tai 30 mg kerran päivässä 8 viikon ajan. Parantumista arvioitiin endoskooppisesti 4 ja 8 viikon välein. 8 viikon hoidon jälkeen parantumista voitiin havaita 61:lla (53 %) 115:sta, 81:lla (69 %) 118:sta sekä 85:lla (73 %) 117:sta potilaasta, jotka saivat kulloinkin ranitidiinia, lansopratsolia 15 mg sekä lansopratsolia 30 mg ($P < 0,05$ ranitidiinin osalta verrattuna molempiin lansopratsoliannoksiin). Neljän viikon kuluttua vastaavat parantumisosuudet olivat 30 %, 47 % ja 57 %. Pohjukaissuolihaavojen osalta ($n=46$) parantumisosuudet olivat 81 - 93 % 8. viikolla kolmessa hoitoryhmässä. Turvallisuus oli vertailukelpoista eri ryhmien välillä. **Matsukawa tutkimusryhmineen** arvioi kontrolloimattomassa tutkimuksessa lansopratsolin tehokkuutta annostuksen ollessa 15 mg ja 30 mg 47 potilaalla, joilla oli NSAID-valmisteisiin liittyviä maha- ja pohjukaissuolihaavoja. Pohjukaissuolihaavapotilaita ($n=3$) hoidettiin 6 viikkoa ja mahahaavapotilaita ($n=42$) tai useita eri haavoja ($n=5$) 8 viikkoa. Sakitteluokittelun mukainen yleinen parantumisosuus on 95 %. S2-parantumisen (hyvä parantuminen) osuus oli 35 %. **Campell tutkimusryhmineen** arvioi helikobakteeri pylori-infektion hoidon tehokkuutta mahahaavojen parantumisosuuksina potilailla, jotka saivat NSAID- ja antisekretorista hoitoa, yhdistettyjen analyysien avulla kahdessa samanlaisessa kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa, joissa vertailtiin keskenään lansopratsolia ja ranitidiinia. Mukana oli yhteensä 692 potilasta. Yksinkertaiset parantumisosuudet (riippumatta h. pylori-tasosta) olivat 8. viikon kuluttua kulloinkin 66 %, 74 % ja 50 % ryhmissä, joille annettiin lansopratsolia 15 mg, 30 mg sekä ranitidiinia ($P < 0,001$). Potilailla, jotka saivat h. pylori-infektion aiheuttamaan mahahaavaan NSAID-valmisteita yhdessä antisekretorisen valmisteen kanssa, parantuminen voimistui merkittävästi (70 % vs 61 %; $P < 0,05$). Tiivistelmänä julkaistussa tutkimuksessa (**Goldstein et al**) parantumisosuudet olivat kulloinkin 64 % ja 76 % 15 mg:n ja 30 mg:n annosten kohdalla 8 viikon jälkeen; 4. viikolla parantumisosuudet olivat 44 % ja 51 % 15 mg:n annoksen kohdalla.

Protonipumppeustäjät omepratsoli, lansopratsoli ja pantopratsoli metaboloituvat pääasiassa sytokromi P450:een (CYP2C19). Kaikilla kolmella on erittäin rajoittunut lääkeaineen yhteisvaikutuspotentiaali CYP-tasolla (**Unge ja Andersson 1997**). Yhteisvaikutuksia NSAID-valmisteiden kanssa ei ole tuotu esiin.

- Tulehduslääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy sekä oireiden lieventäminen potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduslääkitystä.

Mukana on kolme julkaisua NSAID-valmisteista johtuvien mahahaavojen ehkäisyä koskevasta kliinisestä näytöstä. **Lai tutkimusryhmineen** tutki 123 mahahaavakomlikaatioita sairastavaa potilasta,

joiden tila liittyi matalan aspiriiniannoksen käyttöön ja jotka olivat saaneet h. pylori-infektion. Haavojen menestyksellisen parantumisen ja h. pylorin häviämisen jälkeen potilaille annettiin satunnaishoitona lansopratsolia 30 mg tai lumevalmistetta sekä lisäksi aspiriinia 100 mg päivittäin 12 kuukauden ajan. Ensijainen päätepiste oli haavakomplikaatioiden uusiutuminen. Seurantavaiheen aikana 9:llä potilaalla 61:sta (14,8 %) lumevalmisteryhmässä haavakomplikaatiot uusiutuivat verrattuna yhteen potilaaseen 62:sta (1,6 %) lansopratsoliryhmässä (P=0.008). **Grahamin ja tutkimusryhmän** prospektiivinen tutkimus oli kaksoissokkoutettu satunnaistettu kliininen koe, johon osallistui 537 potilasta, joilla ei ollut h. pylori-infektiota, mutta jotka olivat käyttäneet pitkään NSAID-valmisteita ja joilla oli aikaisemmin endoskooppisesti todettu mahahaava. Potilaille annettiin satunnaistetusti lumevalmistetta, misoprostolia tai lansopratsolia 15 mg tai 30 mg 12 viikon ajan. Mahahaavatilanne todennettiin endoskooppisesti viikoilla 4, 8 ja 12. Viikolla 12 mahahaavattomien potilaiden prosentiosuudet olivat kulloinkin 51 %, 93 %, 80 % ja 82 % lumevalmistetta, misoprostolia, lansopratsolia 15 mg ja lansopratsolia 30 mg saaneissa ryhmissä. Antasidin käyttö oli merkittävästi vähäisempää lansopratsoli-ryhmien potilailla verrattuna misoprostoli- ja lumelääkeryhmien potilaisiin. Lansopratsoli-ryhmissä esiintyi merkittävästi vähemmän vatsakipuja verrattuna misoprostoli-ryhmän potilaisiin. **Lai ja tutkimusryhmä** tutkivat 43 potilasta, joilla oli vatsahaava ja joiden oli todettu saaneen h. pylori-infektion NSAID-valmisteiden käytön aikana. Potilaat saivat eradikaatiohoitoa ja sen jälkeen lansopratsolia 30 mg 4 viikon ajan. Potilaat, joiden haavat olivat parantuneet ja joilta h. pylori oli hävitetty, saivat tämän jälkeen 70 mg naprokseenia päivittäin ja heille annettiin satunnaistetusti joko lansopratsolia 30 mg tai ei hoitoa lainkaan 8 viikon ajan. Ensijaisena päätepiirteenä oli oireellisten ja komplisoitujen haavojen uusiutuminen 8 viikon aikana. Endoskooppinen tutkimus tehtiin 8. viikolla. Oireellisten ja komplisoitujen maha- ja pohjukaissuolen haavojen kumulatiivinen esiintyvyys 8. viikolla oli 4,5 % lansopratsoliryhmässä ja 42,9 % hoitoa saamattomassa ryhmässä (P=0.0025).

Hyödyn ja riskien arviointi

Hakijan toimittamat kirjalliset tiedot osoittavat, että NSAID-hoitoa edelleen saavilla potilailla lansopratsoli parantaa tehokkaammin mahahaavoja kuin H₂-reseptorin salpaaja, ja että parantumisosuudet ovat hyväksyttäviä, vaikkakin hieman alempia kuin mitä omepratsolin osalta on raportoitu. Pohjukaissuolen haavan parantumisosuuksista tietoa on vähän, mutta toisaalta pohjukaissuolen haavojen tiedetään yleensä ottaen paranevan mahahaavoja paremmin happosuppression avulla. Rajoitetut tiedot lansopratsolin osalta tukevat tätä. Lansopratsolille ja NSAID-valmisteille ei ole tehty muodollisia interaktiotutkimuksia. Useat kliiniset kokeet ja laaja kliininen kokemus eivät viittaa interaktion esiintymiseen annettaessa samanaikaisesti lansopratsolia ja NSAID-valmisteita. Myöskään omepratsolin ja useiden NSAID-valmisteiden osalta tehdyt interaktiota koskevat tutkimukset eivät ole osoittaneet interaktion esiintymistä. NSAID-valmisteiden kanssa tapahtuvaa interaktiota koskevien muodollisten tutkimusten puuttuminen on otettava asianmukaisesti huomioon valmisteyhteenvedossa.

Toimitetut kirjalliset tiedot tukevat käyttöaiheita:

- Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduskipulääkitystä.”
- Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy potilailla, jotka mahdollisesti tulevat tarvitsemaan jatkuvaa tulehduskipulääkitystä.”

Tukea ei kuitenkaan löydy riittävästi tätä potilasryhmää koskevalle käyttöaiheelle, johon kuuluu oireiden lieventyminen. Lumevalmisteeseen verrattuna lansopratsoli yksinomaan vähensi antasidien tarvetta vain yhdessä tutkimuksessa, mutta merkittävää eroa oireiden osalta ei voitu osoittaa.

Näin ollen Lansoprazol HEXAL 15 mg:n ja 30 mg:n hyöty-haittasuhdetta voidaan pitää suotuisana ehdotetuissa käyttöaiheissa.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedon hyväksymistä käyttöaiheen osalta,
- hakijan ehdottama valmisteyhteenvedo on arvioitu toimitetun aineiston ja komiteassa käydyin tieteellisen keskustelun pohjalta,

ja CHMP suositteli myyntilupien myöntämistä liitteen III mukaisesti muutetuin tuoteyhteenvedoin Lansoprazol HEXALille ja rinnakkaisnimille (ks. liite I).

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

Huomioitavaa: Oheinen valmisteyhteenveto oli lansopratsolia sisältäviä lääkkeitä käsittelevän 29 artiklan mukaista tutkimuspyyntöä koskevan Komission päätöksen liitteenä. Teksti oli ajantasainen päätöksentekohetkellä.

Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden viranomaiset päivittävät tuoteinformaatiota tarpeen mukaan. Sen vuoksi tämä valmisteyhteenveto ei välttämättä vastaa tämänhetkistä.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lansoprazole ja kuvitteelliset nimet (ks. liite I), 15 mg enterokapseli, kova
Lansoprazole ja kuvitteelliset nimet (ks. liite I), 30 mg enterokapseli, kova

[Ks. liite I - Täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 15 mg tai 30 mg lansopratsolia.

[Täytetään kansallisesti]

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

15 mg:

Läpikuultamaton, keltainen kova gelatiinikapseli, jonka sisällä enteropäällysteisiä pellettejä.

30 mg:

Läpikuultamaton, keltainen kova gelatiinikapseli, jonka sisällä enteropäällysteisiä pellettejä.

[Täytetään kansallisesti]

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Röntgen- tai endoskooppisella tutkimuksella varmistetun pohjukaissuolihaavan ja mahahaavan hoito.
- Refluksiesofagiitin hoito.
- Refluksiesofagiitin estohoito pitkäaikaislääkityksenä.
- Zollinger-Ellison-oireyhtymä.
- Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito potilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduskipulääkitystä.
- Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen ennaltaehkäisy riskipotilaille, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduskipulääkitystä.

4.2 Annostus ja antotapa

Pohjukaissuolihaavan hoito:

Suosittelun annos on 30 mg kerran päivässä 2 viikon ajan. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, lääkitystä jatketaan samalla annoksella toiset 2 viikkoa.

Mahahaavan hoito:

Suosittelun annos on 30 mg kerran päivässä 4 viikon ajan. Mahahaava paranee yleensä 4 viikon kuluessa, mutta niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, lääkitystä jatketaan samalla annoksella toiset 4 viikkoa.

Refluksiesofagiitin hoito:

Suosittelun suosittu annos on 30 mg kerran päivässä 4 viikon ajan. Niille potilaille, jotka eivät täysin parane tämän ajan kuluessa, lääkitystä jatketaan samalla annoksella toiset 4 viikkoa.

Refluksiesofagiitin estohoito:

15 mg kerran päivässä. Tarvittaessa voidaan annosta suurentaa 30 mg:aan päivässä.

Zollinger-Ellison-oireyhtymä:

Suosittelun aloitusannos on 60 mg kerran päivässä. Annos tulee sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa on jatkettava niin kauan kuin se on tarpeellista. Jopa 180 mg:n päivittäisiä annoksia on käytetty. Jos tarvittava päivittäinen annos ylittää 120 mg, se on jaettava kahteen antokertaan.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvät hyvänlaatuiset maha- ja pohjukaissuolihaavat:

30 mg kerran päivässä 4 viikon ajan. Potilaille, jotka eivät parane täysin, voidaan hoitoa jatkaa toiset 4 viikkoa. Riskipotilaille tai potilaille, joilla on vaikeasti parannettava haava, tulee käyttää pidempää hoitoaikaa ja/tai mahdollisesti suurempaa annosta.

Tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ennaltaehkäisy potilailla, jotka tarvitsevat jatkuvaa tulehduskipulääkitystä:

15 mg kerran päivässä. Jos hoito ei tuota tuloksia, annosta suurennetaan 30 mg:aan.

Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti:

Suosittelun annos on 15 mg tai 30 mg kerran päivässä. Oireiden lievitys tapahtuu nopeasti. Yksilöllistä annostelua tulisi harkita. Mikäli oireiden lievitystä ei ole saatu aikaan 4 viikossa annoksella 30 mg päivässä, suositellaan lisätutkimuksia.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta:

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Normaalia 30 mg:n vuorokausiannosta heillä ei kuitenkaan tule ylittää. Lansopratsolin annossa on noudatettava varovaisuutta lievää tai kohtalaista maksan toiminnanvajausta sairastavilla potilailla. Lievää toiminnanvajausta sairastavien potilaiden annoksen ei tule ylittää 30 mg:aa. Keskivaikeaa toiminnanvajausta sairastavien potilaiden annoksen tulee olla alle 15 mg päivässä. Vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita ei tule hoitaa lansopratsolilla, sillä tästä potilasryhmästä ei ole saatavana tietoja (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Lapset:

Lansopratsolia ei suositella lapsille, koska sen turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu tässä potilasryhmässä.

Vanhukset: Koska lansopratsolin eliminaatio on hidastunut vanhuksilla, voi olla tarpeellista toteuttaa hoito yksilöllisesti 15-30 mg:n annoksin. 30 mg:n vuorokausiannosta heillä ei kuitenkaan tule ylittää.

Kapselit niellään kokonaisina nesteen kanssa. Kapselit voidaan tyhjentää, mutta niiden sisältöä ei saa pureskella eikä jauhaa. Samanaikaisesti nautittu ruoka hidastaa ja heikentää lansopratsolin imeytymistä. Lääke vaikuttaa parhaiten tyhjään mahaan otettuna.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lansopratsolille tai valmisteen apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluksiesofagiitin diagnoosi on varmistettava endoskooppisesti tai jonkin muun asianmukaisen diagnosointimenetelmän avulla. Refluksiesofagiitti ei aina ilmene haavautumana ja/tai silminnähtävänä vauriona, ja tietyissä tilanteissa endoskooppinen tutkimus yksinään ei ole riittävä.

Pahanlaatuisen mahakasvaimen mahdollisuus on suljettava pois ennen mahahaavahoidon aloittamista lansopratsolilla, sillä lansopratsolin oireita lievittävä vaikutus saattaa viivyttää diagnoosin tekemistä.

Lansopratsolin annossa on noudatettava varovaisuutta vakavaa maksan toiminnanvajausta sairastavilla potilailla. (Ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa).

Lansopratsolin ja omepratsolin vaikutusmekanismit ovat samankaltaisia ja molemmat alentavat mahan pH-arvoa. Seuraava toteama perustuu yhdenmukaisuuteen omepratsolin kanssa: lansopratsolin aikaansaama mahalaukun happopitoisuuden aleneminen lisää ruuansulatuskanavassa normaalisti olevien bakteerien lukumäärää mahalaukussa. Lansopratsolihoito saattaa hieman suurentaa gastrointestinaalisten infektioiden, kuten *Salmonellan* ja *Campylobacterin*, riskiä.

Maha- tai pohjukaissuolihaavapotilailla tulee taudin mahdollisena synnä ottaa huomioon *H.pylori*-infektio.

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä antibioottien kanssa *H.pylorin* häättöhoitoon, myös näiden antibioottien käyttöohjeita on seurattava.

Yli vuoden kestävä ylläpitohoitoa saavista potilaista on vain niukasti turvatietoa, ja tämän vuoksi näiden potilaiden hoitoa ja sen riski-hyötysuhdetta on arvioitava huolellisesti säännöllisin väliajoin (ks. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta)

Jos pitkäaikaiskäytön (> 1 vuosi) aikana ilmenee näköhäiriöitä, tulee konsultoida silmälääkärää.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Sytokromi P450:een liittyvät lääkeaineet

Lansopratsoli metaboloituu sytokromi P450:een (CYP2C19 ja CYP3A4) liittyvän lääkeaineita metaboloivan entsyymijärjestelmän kautta, joten yhteisvaikutukset saman entsyymijärjestelmän kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa ovat mahdollisia.

Muiden lääkeaineiden vaikutus lansopratsoliin

Lääkeaineet, jotka estävät CYP2C19-isoentsyymiä

Lääkeaineet, jotka estävät CYP2C19-isoentsyymiä saattavat suurentaa lansopratsolin pitoisuutta plasmassa. Fluvoksamiini on CYP2C19-estäjä ja se suurentaa lansopratsolin pitoisuuksia plasmassa jopa 4-kertaisiksi.

Lääkeaineet, jotka estävät CYP3A4-isoentsyymiä

Lääkeaineet, jotka estävät CYP3A4-isoentsyymiä, kuten ketokonatsoli, itrakonatsoli, proteaasi-inhibiittorit, makrolidit jne., saattavat huomattavasti suurentaa lansopratsolin pitoisuutta plasmassa.

Lansopratsolin vaikutus muihin lääkeaineisiin

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli

Mahahappo edistää ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä ruuansulatuskanavasta. Lansopratsolin annostelun seurauksena saattavat ketokonatsolin ja itrakonatsolin pitoisuudet jäädä alle hoitotason, joten tätä yhdistelmää tulee välttää. Samaa vaikutusta saattaa myös ilmetä, jos lansopratsolia annostellaan samanaikaisesti muiden sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden imeytyminen on pH-riippuvaista.

Digoksiini

Lansopratsolin ja digoksiinin yhteiskäyttö voi suurentaa digoksiinin pitoisuutta plasmassa. Tämän vuoksi digoksiinilla hoidettavien potilaiden plasmapitoisuuksia tulee seurata ja digoksiiniannosta tarvittaessa muuttaa.

CYP3A4:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Lansopratsoli voi suurentaa CYP3A4:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, jos lansopratsolia käytetään samanaikaisesti tämän entsyymin kautta metaboloituvien lääkeaineiden kanssa.

Takrolimuusi

Lansopratsolin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin (CYP3A- ja P-gp-substraatti) pitoisuuksia plasmassa. Lansopratsolin käyttö suurensi takrolimuusin keskimääräistä altistusta jopa 81 %. Takrolimuusin pitoisuutta plasmassa tulee seurata, kun aloitetaan yhteiskäyttö lansopratsolin kanssa tai yhteiskäyttö lopetetaan.

Karbamatsepiini

Karbamatsepiinin (CYP3A-substraatti) ja lansopratsolin yhteiskäytön aikana on noudatettava varovaisuutta. Tämä lääkeyhdistelmä voi suurentaa karbamatsepiinin ja pienentää lansopratsolin pitoisuuksia.

Fenytoiini

Tutkimuksissa on todettu, että fenytoiiniannoksen pienentäminen saattaa olla tarpeellista (CYP2C19- ja CYP2C9-substraatti) samanaikaisen lansopratsolihoiton aikana. Varovaisuutta on noudatettava ja fenytoiinin pitoisuutta plasmassa tulee seurata, kun lansopratsolihoito joko aloitetaan tai lopetetaan.

Varfariini

Varovaisuutta on noudatettava ja seurantatiheyttä suurennettava varfariinia saavilla potilailla, kun aloitetaan yhteiskäyttö lansopratsolin kanssa tai yhteiskäyttö lopetetaan.

Teofylliini

Lansopratsoli pienentää teofylliinin pitoisuuksia plasmassa 14 %. Yksittäisillä potilailla pitoisuuden lasku voi olla kliinisesti merkittävä. Näiden kahden lääkeaineen yhteiskäytössä on noudatettava varovaisuutta.

Lansopratsolilla ei ole todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei-steroidisten anti-inflammatoristen aineiden tai diatsepaamin kanssa. Virallisia interaktiotutkimuksia ei ole tehty lansopratsolin ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID:ien) välillä.

Antasidit ja sukralfaatti saattavat pienentää lansopratsolin hyötyosuutta. Lansopratsoli tulee sen vuoksi ottaa tunti ennen tai jälkeen näitä.

Lansopratsolin on havaittu estävän kuljettajaproteiini P-glykoproteiinia (P-gp) in vitro. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että lansopratsoli vaikuttaa tämän proteiinin kautta tapahtuvaan kuljetukseen johtaen P-gp-substraattien, kuten digoksiinin, suurentuneisiin pitoisuuksiin plasmassa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos lansopratsolia käytetään samanaikaisesti kapean terapeuttisen indeksin omaavien lääkeaineiden kanssa, sillä lansopratsolin vaikutusta muiden lääkeaineiden metaboliaan ei ole tutkittu laajalti.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on havaittu tähän mennessä lansopratsolin ja tiettyjen häätöhoidossa käytettävien antibioottien välillä:

Samanaikaisesti annettavat lääkeaineet	Annostus ja yhteiskäytön pituus	Vaikutus*
lansopratsoli + klaritromysiini	30 mg + 500 mg 3 kertaa/vrk 5 päivän ajan	Klaritromysiinin metaboliitin pitoisuus plasmassa suurenee 16 %; lansopratsolin hyötyosuus nousee 19 %, tai jopa 32%.
lansopratsoli + amoksisilliini	30 mg + 1000 mg 3 kertaa/vrk 5 päivän ajan	Hidastaa amoksisilliinin imeytymistä
lansopratsoli + metronidatsoli	Ei ole tutkittu vielä	
lansopratsoli + klaritromysiini + amoksisilliini	30 mg + 500 mg + 1000 mg 2 kertaa/vrk 5 päivän ajan	Lansopratsolin hyötyosuus ja puoliintumisaika nousevat kumpikin 30 %; klaritromysiinin metaboliitin pitoisuus plasmassa suurenee 30 %

*Klaritromysiinin vaikutus lansopratsolin farmakokinetiikkaan riippunee potilaan CYP2C19-geotyypistä. Vaikutukset ovat huomattavampia hitailla kuin nopeilla metaboloijilla.

Ruoka alentaa lansopratsolin hyötyosuutta; lansopratsoli suositellaan otettavaksi ennen ateriaa.

4.6 Raskaus ja imetys

Kliinistä tietoa lansopratsolialtistuksesta raskauden aikana ei ole saatavilla. Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/ sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen.

Lansopratsolia ei tämän vuoksi suositella käytettäväksi raskauden aikana.

Lansopratsolin erittymisestä ihmisen rintamaitoon ei ole tietoa. Eläinkokeissa lansopratsolia on erittynyt maitoon. Päätös jatkaa/lopettaa imetys tai jatkaa/lopettaa lansopratsolilääkitys tehdään ottaen huomioon imetyksestä koituva hyöty lapselle ja lansopratsolihoidosta koituva hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Haittavaikutuksia, kuten huimausta ja väsymystä, saattaa ilmetä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Reaktiokyky saattaa heiketä tällaisissa tilanteissa. Tämä tulee ottaa huomioon autoa ajettaessa tai koneita käytettäessä. (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

4.8 Haittavaikutukset

	Yleinen (>1 %)	Melko harvinainen (0,1-1 %)	Harvinainen (0,01-0,1 %)	Erittäin harvinainen (< 0,01 %)
Ruoansulatuskanava häiriöt	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat ja dyspepsia		kuiva suu tai kurkku, kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus	koliitti, suutulehdus ja kielen mustuminen
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	ihottuma, urtikaria ja kutina		petekia, purppura, hiustenlähtö, erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi	

Hermoston häiriöt	päänsärky, huimaus		levottomuus, unettomuus, tokkuraisuus, masennus, hallusinaatiot, sekavuus, kierto huimaus ja parestesia, uneliaisuus, vapina	
Maksa- ja munuaishäiriöt		kohonneet maksaentsyymien pitoisuudet	maksatulehdus, keltaisuus ja interstitiaalinen nefriitti	
Veren häiriöt			trombosytopenia, eosinofilia, pansytopenia ja agranulosytoosi, anemia, leukopenia	agranulosytoosi
Sydän- ja verisuonistohäiriöt			perifeerinen edeema, palpitaatio ja rintakipu	
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt			lihaskivut ja nivelkipu	
Aistit			maku- ja näköhäiriöt	
Immuunijärjestelmän häiriöt				gynekomastia, galaktoria
Yleisluntoiset häiriöt	väsytys		kuume, liikkautuminen, keuhkoputkien ahtautuminen, impotenssi ja angioedeema	anafylaktinen sokki, yleinen pahanolontunne
Tutkimukset				kohonneet kolesteroli- ja triglyseridiarvot

4.9 Yliannostus

Lansopratsolin yliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta (akuutti toksisuus lienee kuitenkin alhaista), joten hoito-ohjeita ei voida antaa. Lansopratsolia on tutkimuksissa kuitenkin annettu jopa 180 mg päivässä ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Kohdassa 4.8 Haittavaikutukset on lueteltu lansopratsolin yliannostuksen mahdolliset oireet. Hemodialyysi ei poista lansopratsolia huomattavissa määrin. Tarvittaessa suositellaan mahahuuhtelua, lääkehiilen antoa ja oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Lansopratsoli on gastrisen protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon muodostumisprosessin loppuvaihetta estämällä mahan parietaalisoluissa H⁺/K⁺ATP-aasientsyymien toimintaa. Estäminen on annoksesta riippuvainen ja palautuva, ja tämä vaikutus koskee sekä basaalia että stimuloitua mahahapon eritystä. Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja muuttuu niiden happamassa ympäristössä aktiiviseksi, jolloin se reagoi H⁺/K⁺ATP-aasientsyymien sulfhydryyliryhmän kanssa aiheuttaen entsyymin toiminnan estymisen.

Vaikutus mahahapon eritykseen:

Lansopratsoli on spesifinen perietalisolun protonipumpun estäjä. Lansopratsolin 30 mg:n oraalinen kerta-annos estää pentagastriniin stimuloimaa mahahapon eritystä noin 80 %. Toistuvan päivittäisen annostelun jälkeen saavutetaan seitsemän vuorokauden kuluttua noin 90 %:inen mahahapon erityksen esto. Vaikutus mahahapon basaaliertykseen on vastaava. Oraalinen 30 mg:n kerta-annos vähentää basaaliertystä noin 70 %, joten potilaiden oireet lievittyvät jo ensimmäisestä annoksesta lähtien. Kahdeksan vuorokauden toistuvan annostuksen jälkeen väheneminen on noin 85%. 30 mg päivässä saa aikaan nopean oireiden lievittymisen, ja useimmat pohjukaissuolihaavapotilaat paranevat 2 viikossa, mahahaava- ja refluksiesofagiittipotilaat 4 viikossa.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen:

Lansopratsoli inaktivoituu nopeasti mahahapon vaikutuksesta, minkä vuoksi lansopratsoli annostellaan enteropäällysteisinä rakeina gelatiinikapseleissa. Imeytyminen pohjukaissuolesta tapahtuu nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa on todettavissa 1,5-2,0 tunnin kuluttua. Biologinen hyötyosuus on sekä 30 mg:n kerta-annoksen että päivittäisen toistuvan annostelun jälkeen 80-90 %. Ruoka hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja alentaa hyötyosuutta (AUC) noin 25 %. Antasidit ja sukralfaatti saattavat alentaa lansopratsolin hyötyosuutta. Lansopratsoli sitoutuu noin 95 %:sti plasman proteiineihin, mutta tällä ei ole osoitettu olevan merkittävää vaikutusta muihin proteiineihin sitoutuviin lääkeaineisiin.

Metabolia ja eliminaatio:

CYP2C19-entsyymi on lansopratsolin metabolian pääasiallinen katalysaattori. Myös CYP3A4-entsyymillä on vaikutusta metaboliaan. CYP2C19-entsyymi on geneettisesti polymorfinen, ja 2-6 %:lla väestöstä on homotsygoottinen mutantti CYP2C19-alleeli. Näillä ns. hitailla metaboloijilla ei ole toiminnallista CYP2C19-entsyymiä. Hitaisten metabolioiden saama lansopratsolialtistus on moninkertainen nopeisiin metaboloijiin verrattuna.

Lansopratsolin eliminaation puoliintumisaika 1,0-2,0 tuntia. Hoidon aikana ei puoliintumisajassa tapahdu muutoksia. Lansopratsoli vaikuttaa kerta-annoksena mahahapon eritystä estävästi yli 24 tuntia. Koska lansopratsoli aktivoituu parietalisoluissa, sen plasmapitoisuus ei ole suhteessa mahahapon erityksen estymiseen. Lansopratsoli metaboloituu pääasiassa maksassa. Plasmasta on tunnistettu kolme metaboliittia: sulfoni, 5-hydroksilansopratsoli ja sulfidi. Näillä metaboliiteilla ei ole merkittävää vaikutusta haponeritykseen. Noin 15-50 % metaboliiteista erittyy virtsaan ja loput ulosteeseen. Virtsaasta on tunnistettu kolme metaboliittia: 5-hydroksisulfoni, 5-hydroksisulfidi ja 5-hydroksilansopratsoli. Kirroottisilla potilailla lansopratsolin AUC-pinta-ala lisääntyy merkittävästi ja eliminaation puoliintumisaika pitenee, mutta mitään viitteitä lansopratsolin kerääntymiseen ei ole havaittu. Lansopratsolin biologinen hyötyosuus ei merkittävästi muutu munuaisten vajaatoiminnassa. Vanhuksilla lansopratsolin eliminaatio hidastuu lievästi.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvaisannosten toksisuutta, reproduktiotoksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

Kahdessa rotilla tehdyissä karsinogeesitutkimuksissa lansopratsoli aiheutti annosriippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa sekä ECL-solujen karsinoidituumoreita. Nämä muutokset on yhdistetty happoertyksen estosta johtuvaan hypergastrinemiaan. Myös verkkokalvon atrofiaa havaittiin. Verkkokalvon atrofiaa ei ilmennyt ennen kuin hoitoa oli jatkunut 18 kuukautta. Apinoilla, koirilla ja hiirillä vastaavaa ei ole todettu. Hiirille kehittyi annosriippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa sekä maksakasvaimia ja kivesverkon adenoomia. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

Karsinogeesitutkimusten tulokset osoittavat, että lansopratsolihoitoon liittyy Leydigin solujen hyperplasiaa ja hyvänlaatuisia Leydigin solujen kasvaimia rotilla.

Intestinaalista metaplasiaa on havaittu rotilla suoritetuissa eläinkokeissa. Näiden löydösten kliininen merkitys on epäselvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Neutraalit pelletit (sakkaroosi ja maissitärkkelys)
Natriumlauryylisulfaatti
N-metyyliglukamiini
Mannitoli
Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Talkki
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E 171)
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri 1:1, 30-prosenttinen dispersio

Kapselikuori:

Liivate
Titaanidioksidi (E 171)

Vain lanzopratsoli 15 mg:
Kinoliinikeltainen (E 104)

[Täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa suojassa kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Alumiini/alumiini-läpipainopakkaus (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansopratsoli 15 mg:

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

Lansopratsoli 30 mg:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

[Täytetään kansallisesti]

6.6 Käyttö- ja käsittely- <sekä hävittämis> ohjeet

Ei erityisohjeita.

[Täytetään kansallisesti]

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ