

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringsätt</u>
Österrike	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
Danmark	-	HEXAL AG	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
Tyskland	-	HEXAL AG	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
Finland	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
		-	Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
Sverige	-	HEXAL AG	Lansocid	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
		Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning

BILAGA II

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, FRAMLAGDA AV EMEA

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, ENTEROKAPSLAR, HÅRDA (se bilaga I)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, hårda enterokapslar, hänsköts för skiljedom enligt artikel 29 i rådets direktiv 2001/83/EG, i dess ändrade lydelse, som en följd av frågor som Tyskland tagit upp i samband med ett förfarande för ömsesidigt erkännande med Finland som referensmedlemsstat. Produktresumén för referensprodukten i Tyskland innehåller inte indikationerna som rör samtidig användning av NSAID-preparat och behandling och förebyggande av NSAID-relaterade magsår och sår i tolvfingertarmen.

- Behandling av godartade magsår och sår i tolvfingertarmen tillsammans med användning av antiinflammatoriska analgetika hos patienter som behöver kontinuerlig antiinflammatorisk analgetisk behandling.

Magsyran har en central roll i patogenesen av gastroduodenala sår och syrahämning har visat sig vara effektivt för läkningen av NSAID-relaterade sår. Hos patienter som fortsätter att ta NSAID-preparat fördröjs läkningen.

Agrawal et al genomförde en dubbelblind randomiserad kontrollerad studie hos 353 patienter med magsår, som kontinuerligt fick stabila doser av NSAID-preparat. Patienterna var randomiserade till behandling med endera ranitidin, 150 mg, två gånger dagligen eller lansoprazol, 15 mg eller 30 mg, en gång dagligen i 8 veckor. Läkningen bedömdes med endoskopi efter 4 och 8 veckor. Efter 8 veckors behandling observerades läkning hos 61 (53 %) av 115 patienter, 81 (69 %) av 118 patienter och 85 (73 %) av 117 patienter, som fick ranitidin, lansoprazol 15 mg respektive lansoprazol 30 mg ($p < 0,05$ för ranitidin i jämförelse med de båda lansoprazoldoserna). Efter 4 veckor var motsvarande läkningsfrekvenser 30 %, 47 % och 57 %. För patienter med sår i tolvfingertarmen ($n=46$) låg läkningsfrekvenserna på mellan 81 och 93 % vid vecka 8 i de tre behandlingsgrupperna.

Säkerhetsprofilen var jämförbar mellan grupperna. I en okontrollerad studie utvärderade **Matsukawa et al** effekten av lansoprazol 15 mg och 30 mg hos 47 patienter med NSAID-relaterade gastroduodenala sår. Patienter med sår i tolvfingertarmen ($n=3$) behandlades i 6 veckor och patienter med magsår ($n=42$) eller multipla sår ($n=5$) i 8 veckor. Den totala läkningsfrekvensen enligt Sakita-klassificeringen var 95 %. Frekvensen S2-läkning (god läkning) var 35 %. **Campell et al** bedömde effekten av förhandsbehandling mot *Helicobacter pylori*-infektion på läkningsfrekvenserna hos patienter med magsår som fick NSAID-preparat och sekretionshämmande medel via poolade analyser av två identiska dubbelblinda randomiserade kontrollerade studier där lansoprazol jämfördes med ranitidin. Sammanlagt 692 patienter deltog. De enkla läkningsfrekvenserna (dvs. oberoende av *Helicobacter pylori*-status) var vid 8 veckor 66 %, 74 % och 50 % i grupperna som fick lansoprazol 15 mg, lansoprazol 30 mg respektive ranitidin; $p < 0,001$). Hos patienter som hade *Helicobacter pylori*-orsakat magsår och som fick NSAID-preparat var läkningen med hjälp av sekretionshämmande medel avsevärt bättre (70 % mot 61 %, $p < 0,05$). I en studie publicerad som sammandrag (**Goldstein et al**) låg läkningsfrekvenserna under vecka 8 på 64 % och 76 % för doserna 15 mg respektive 30 mg. Vid vecka 4 var läkningsfrekvenserna 44 % och 51 % för doserna 15 mg respektive 30 mg.

Protonpumpshämmarna omeprazol, lansoprazol och pantoprazol metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450-isoformen CYP2C19. Alla tre har en mycket begränsad potential för interaktioner mellan läkemedel på CYP-nivå (**Unge and Andersson 1997**). Det finns inget som tyder på interaktion med NSAID-preparat.

- Profylax av magsår och sår i tolvfingertarmen tillsammans med användning av antiinflammatoriska medel och lindring av symtom hos patienter som behöver kontinuerlig antiinflammatorisk behandling

Tre publicerade skrifter över kliniska bevis på förebyggande av NSAID-relaterade sår har lagts fram. **Lai et al** studerade 123 patienter med sårkomplikationer i förbindelse med användningen av aspirin i låga doser och som hade *Helicobacter pylori*-infektion. Efter framgångsrik läkning av såren och eradikering av *Helicobacter pylori* randomiserades patienterna till behandling med lansoprazol 30 mg eller placebo utöver aspirin 100 mg dagligen i 12 månader. Den primära studievariabeln var recidiv av sårkomplikationer. Vid uppföljningen hade 9 av 61 patienter (14,8 %) i placebogruppen recidiv av sårkomplikationer jämfört med 1 av 62 patienter (1,6 %) i lansoprazolgruppen ($p=0,008$). **Graham et al** genomförde en prospektiv, dubbelblind randomiserad kontrollerad studie av 537 patienter utan *Helicobacter pylori*-infektion, som var långtidsanvändare av NSAID-preparat och som hade eller hade haft endoskopiskt dokumenterat magsår. Patienterna randomiserades för att få placebo, misoprostol eller lansoprazol 15 mg eller 30 mg i 12 veckor. Sårstatus bestämdes med endoskopi vid veckorna 4, 8, och 12. Vid vecka 12 var andelen patienter som var fria från magsår 51 %, 93 %, 80 % och 82 % i grupperna som fått placebo, misoprostol, lansoprazol 15 mg respektive lansoprazol 30 mg. Användningen av antacidum var betydligt lägre hos patienter i lansoprazolgrupperna än hos patienterna i misoprostol- och placebogrupperna. Patienterna i lansoprazolgrupperna hade betydligt mindre buksmärtor än patienterna i misoprostolgruppen. **Lai et al** studerade 43 patienter med peptiska sår, som visade sig ha blivit infekterade med *Helicobacter pylori* under det att de fick NSAID-preparat. Patienterna fick eradikeringsbehandling följt av lansoprazol 30 mg i 4 veckor. Patienterna med läkta sår och eradikerad *Helicobacter pylori* fick därefter 750 mg naproxen dagligen och randomiserades till behandling av endera 30 mg lansoprazol eller ingen behandling alls i 8 veckor. Den primära studievariabeln var recidiv av symtomatiska och komplicerade sår under de 8 veckorna. Endoskopi utfördes också vecka 8. Den kumulativa incidensen av symtomatiska och komplicerade gastroduodenala sår vid vecka 8 var 4,5 % i lansoprazolgruppen och 42,9 % i gruppen som inte fick behandling ($p=0,0025$).

Överväganden avseende nyttorisikförhållandet

De bibliografiska data som lagts fram av sökanden visar att för de patienter som kontinuerligt får NSAID-preparat är magsårsläkningen effektivare med lansoprazol än med H₂-receptorantagonist, och läkningsfrekvenserna är acceptabla även om de är något lägre än vad som rapporterats för omeprazol. Det finns inte många uppgifter om läkningsfrekvenserna för sår i tolvfingertarmen, men denna typ av sår läker i allmänhet bättre efter syrasuppression än vad magsår gör. Begränsade uppgifter om lansoprazol stöder detta. Det har inte genomförts några formella interaktionsstudier med lansoprazol och NSAID-preparat. Enligt flera kliniska prövningar och omfattande klinisk erfarenhet finns inga tecken på interaktioner när lansoprazol ges tillsammans med NSAID-preparat. Interaktionsstudier som genomförts med omeprazol och flera NSAID-preparat har för övrigt inte visat på någon interaktion. Bristen på formella interaktionsstudier med NSAID-preparat måste återspeglas på ett lämpligt sätt i produktresumén.

De bibliografiska data som lagts fram ger bevis för följande indikationer:

- ”Behandling av NSAID-relaterade godartade magsår och sår i tolvfingertarmen hos patienter som kontinuerligt behöver NSAID-behandling.”
- ”Profylax av NSAID-relaterade godartade magsår och sår i tolvfingertarmen hos patienter som kontinuerligt löper risk att behöva NSAID-behandling.”

En indikation som omfattar lindring av symtom i denna population har emellertid inte tillräckligt stöd. Jämfört med placebo minskade lansoprazol endast behovet av antacidum i en av studierna, men visade ingen markant skillnad när det gällde symtomen.

Därför kan nytta/risk-profilen för Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg vid de föreslagna indikationerna anses vara gynnsam.

SKÄL FÖR ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN

CHMP har förordat att godkännande för försäljning beviljas, med ändringar i produktresumén i enlighet med bilaga III för Lansoprazol HEXAL och associerade namn (se bilaga I) och med beaktande av följande:

- Syftet med hänskjutningsförfarandet var att nå enighet om en produktresumé med tanke på indikationen.
- Den produktresumé som föreslagits av den sökande har bedömts på grundval av den dokumentation som lagts fram och den vetenskapliga diskussionen i kommittén.

BILAGA III

REFERENSLANDETS ÄNDRADE PRODUKTRESUMÉ

Anmärkning. Denna produktresumé var bilagd till kommissionens beslut för detta hänskjutande enligt artikel 29 för lansoprazol innehållande läkemedel. Texten var giltig vid detta tillfälle.

Efter kommissionens beslut kommer vederbörande myndigheter i medlemsländerna att uppdatera produktinformationen som erfordrar. Därför representerar denna produktresumé inte nödvändigtvis den nuvarande texten.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lansoprazol och associerade namn (se bilaga I), 15 mg enterokapsel, hård

Lansoprazol och associerade namn (se bilaga I), 30 mg enterokapsel, hård

[Se bilaga I – fylls i lokalt]

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård kapsel innehåller 15 eller 30 mg lansoprazol.

[Fylls i lokalt]

Beträffande hjälpmännen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

15 mg:

Ogenomskinlig, gul, hård gelatinkapsel som innehåller pelletar med enterodragering.

30 mg:

Ogenomskinlig, vit, hård gelatinkapsel som innehåller pelletar med enterodragering.

[Fylls i lokalt]

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av duodenal- och ventrikelsår bekräftat med endoskopi eller röntgen
- Behandling av refluxesofagit
- Profylaktisk behandling av refluxesofagit.
- Zollinger-Ellisons syndrom.
- Behandling av NSAID-relaterade benigna ventrikel- och duodenalsår hos patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling
- Profylaktisk behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos patienter som riskerar att behöva kontinuerlig NSAID-behandling

4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av duodenalsår:

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång om dagen i 2 veckor. Hos patienter vars sår inte har läkt helt inom denna tid skall medicineringsen fortsättas med samma dos i ytterligare två veckor.

Behandling av ventrikelsår:

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång om dagen i 4 veckor. Såret läker normalt inom 4 veckor men om det inte har läkt helt inom denna tid, skall medicineringsen fortsättas med samma dos i ytterligare 4 veckor.

Behandling av refluxesofagit:

Den rekommenderade dosen lansoprazol är 30 mg en gång om dagen i 4 veckor. Om patienten inte har tillfrisknat helt inom denna tid, kan behandlingen fortsättas med samma dos i ytterligare 4 veckor.

Profylaktisk behandling av refluxesofagit:

15 mg en gång om dagen. Dosen kan höjas till upp till 30 mg dagligen om nödvändigt.

Zollinger-Ellisons syndrom:

Den rekommenderade startdosen är 60 mg en gång om dagen. Dosen skall justeras individuellt och behandlingen skall fortsätta så länge som det behövs. Dagliga doser om upp till 180 mg har använts. Om den erforderliga dagliga dosen överstiger 120 mg, skall den ges uppdelat på två doser.

NSAID-relaterade benigna ventrikel- och duodenalsår:

30 mg en gång om dagen i 4 veckor. Om såret inte har läkt, kan behandlingen fortsättas i ytterligare 4 veckor. För patienter som har eller riskerar att drabbas av sår som är svårläkta, skall en längre kur och/eller högre dos övervägas.

Profylaktisk behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling:

15 mg en gång om dagen. Om behandlingen inte hjälper, skall dosen 30 mg en gång om dagen användas.

Symtomatisk gastroesofageal refluxsjukdom:

Den rekommenderade dosen är 15 mg eller 30 mg en gång om dagen. Symtomlindring uppnås snabbt. Individuell dosjustering skall övervägas. Om symtomen inte lindras inom 4 veckor med en daglig dos om 30 mg, rekommenderas ytterligare undersökning.

Nedsatt lever- eller njurfunktion:

Dosen behöver inte ändras för patienter med nedsatt njurfunktion. Den normala dagsdosen om 30 mg skall emellertid inte överskridas hos dessa patienter. Försiktighet skall iaktas vid administrering av lansoprazol till patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. Hos patienter med lindrig nedsättning, skall dosen inte vara högre än 30 mg. Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion skall dosen begränsas till 15 mg dagligen. Då det saknas data om patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion, skall sådana patienter inte behandlas med lansoprazol (se avsnitt 4.4 "Särskilda varningar och försiktighetsmått").

Barn:

Lansoprazol rekommenderas inte till barn eftersom läkemedlets säkerhet och effekt inte har fastställts i denna population.

Äldre:

Lansoprazol elimineras långsammare hos äldre och det kan därför vara nödvändigt att administrera behandlingen i doser om 15–30 mg beroende på individuella behov. Dagsdosen för äldre patienter bör emellertid inte vara högre än 30 mg.

Kapslarna skall sväljas hela med vätska. Kapslarna kan tömmas, men innehållet får inte tuggas eller finfördelas. Samtidigt intag av föda förångsammare och minskar absorptionen av lansoprazol. Detta läkemedel har bäst effekt när det tas på tom mage.

4.3. Kontraindikationer

Överkänslighet mot lansoprazol eller mot något hjälpämne i produkten.

4.4. Särskilda varningar och försiktighetsmått

Diagnoserna ventrikel-/duodenalsår och refluxesofagit skall bekräftas med endoskopi eller andra lämpliga diagnostiska metoder. Det händer att refluxesofagit inte manifesteras som ulceration och/eller synlig skada och därför kan det i vissa fall vara otillräckligt med enbart endoskopi.

Malign ventrikeltumör skall uteslutas innan lansoprazolbehandling för ventrikelsår sätts in eftersom lansoprazol kan maskera symtomen och fördröja diagnosen.

Lansoprazol skall användas med försiktighet hos patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion. (Se avsnitt 4.2 ”Dosering och administreringsätt”.)

Lansoprazol och omeprazol har en likartad verkningsmekanism och båda höjer pH-värdet i ventrikeln. I analogi med omeprazol lämnas följande uppgift. Sänkt surhetsgrad i ventrikeln beror på att lansoprazol ökar ventrikelns innehåll av bakterier som normalt finns i mag-tarmkanalen. Behandling med lansoprazol kan leda till en något förhöjd risk för gastrointestinala infektioner som *salmonella* och *campylobacter*.

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

Om lansoprazol används i kombination med antibiotika för att eradikera *H. pylori*, skall även anvisningarna om användningen av antibiotikapreparaten följas.

Eftersom det finns begränsade säkerhetsdata om underhållsbehandling som varar längre än 1 år, skall regelbunden omprövning av behandlingen och en noggrann skattning av risker och fördelar göras för sådana patienter (se avsnitt ”5.3 Prekliniska säkerhetsdata”).

Om synrubbingar uppträder under långvarig användning (>1 år), skall en oftalmolog konsulteras.

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

4.5. Interaktion med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel associerade med cytokrom P450

Eftersom lansoprazol metaboliseras via ett enzymssystem som är associerat med cytokrom P450 (CYP2C19 och CYP3A4), är interaktioner med läkemedel som metaboliseras via samma system möjliga.

Andra läkemedels effekter på lansoprazol

Läkemedel som hämmar CYP2C19

Läkemedel som hämmar CYP2C19 kan höja plasmakoncentrationen av lansoprazol. Fluvoxamin, en hämmare av CYP2C19, höjde plasmakoncentrationerna av lansoprazol upp till 4 gånger.

Läkemedel som hämmar CYP3A4

Läkemedel som hämmar CYP3A4, som ketokonazol, itraconazol, proteashämmare, makrolider osv., kan påtagligt höja plasmakoncentrationerna av lansoprazol.

Lansoprazols effekter på andra läkemedel

Ketokonazol och itraconazol

Absorptionen av ketokonazol och itraconazol från mag-tarmkanalen förbättras av närvaron av magsyra. Administrering av lansoprazol kan leda till subterapeutiska koncentrationer av ketokonazol och itraconazol och kombinationen skall undvikas. Effekten kan också uppstå om lansoprazol kombineras med andra läkemedel vars absorption påverkas av pH-värdet.

Digoxin

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan leda till högre plasmanivåer av digoxin. Hos patienter som får digoxin skall därför plasmanivåerna kontrolleras och digoxindosen vid behov justeras.

Läkemedel som metaboliseras av CYP3A4

Lansoprazol kan höja plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av CYP3A4. Försiktighet bör iaktas om lansoprazol kombineras med läkemedel som metaboliseras av detta enzym.

Takrolimus

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

Karbamazepin

Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med karbamazepin (ett CYP3A-substrat) och lansoprazol. Läkemedelskombinationen kan resultera i såväl höjda koncentrationer av karbamazepin som sänkta koncentrationer av lansoprazol.

Fenytoin

Studier har visat att det kan vara nödvändigt att sänka dosen fenytoin (CYP2C19- och CYP2C9-substrat) vid samtidig administrering med lansoprazol. Försiktighet och kontroll av plasmakoncentrationerna av fenytoin rekommenderas vid in- respektive utsättande av lansoprazol.

Warfarin

Försiktighet och tätare kontroller rekommenderas vid in- respektive utsättande av lansoprazol hos patienter som samtidigt behandlas med warfarin.

Teofyllin

Lansoprazol ger en sänkning om 14 % av plasmakoncentrationerna av teofyllin. Hos vissa patienter kan sänkningen vara kliniskt relevant. Försiktighet bör iaktas vid kombination av de två läkemedlen.

Kliniskt signifikanta interaktioner mellan lansoprazol och icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller diazepam har inte påvisats. Formella interaktionsstudier med lansoprazol och NSAID-preparat har inte utförts.

Antacida och sukralfat kan minska lansoprazols biotillgänglighet. Dosen lansoprazol skall därför tas minst en timme före eller efter intag av antacida eller sukralfat.

Det har observerats att lansoprazol hämmar transportproteinet P-glykoprotein (Pgp) *in vitro*. Det kan inte uteslutas att lansoprazol kan påverka transport via detta protein och därmed höja plasmakoncentrationerna av P-gp-substrat som digoxin.

Försiktighet skall iaktas vid kombination av lansoprazol och läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index, eftersom lansoprazols effekt på metabolismen av andra läkemedel inte har undersökts fullständigt.

Hittills har följande interaktioner mellan lansoprazol och vissa antibiotika som används i eradikeringsterapi konstaterats:

Samtidigt administrerat läkemedel	Dos och duration av samtidig administrering	<u>Effekt*</u>
lansoprazol +	30 mg + 500 mg 3 gånger	Höjer plasmahalterna av en

klaritromycin	dagligen i 5 dagar	klaritromycinmetabolit med 16 %; ökar lansoprazols biotillgänglighet med 19–32 %
lansoprazol + amoxicillin	30 mg + 1000 mg 3 gånger dagligen i 5 dagar	Bromsar upptaget av amoxicillin
lansoprazol + metronidazol	Ännu inte undersökt	
lansoprazol + klaritromycin + amoxicillin	30 mg + 500 mg + 1000 mg 2 gånger dagligen i 5 dagar	Ökar biotillgänglighet respektive halveringstid för lansoprazol med 30 %; höjer plasmahalterna av en klaritromycinmetabolit med 30 %

*Klaritromycins effekter på lansoprazols farmakokinetik beror sannolikt på patientens CYP2C19-genotyp. Effekterna bör vara mer påtagliga hos en långsam metaboliserare än hos en snabb.

Intag av föda minskar lansoprazols biotillgänglighet: lansoprazol bör tas före måltid.

4.6. Graviditet och amning

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

Därför rekommenderas inte användning av lansoprazol under graviditet.

Det är inte känt om lansoprazol utsöndras i human bröstmjölks. Djurstudier har visat att lansoprazol utsöndras i mjölk. Vid beslut om huruvida amning ska fortsättas/avbrytas eller om behandling med lansoprazol ska fortsättas/avbrytas skall amningens nytta för barnet vägas mot lansoprazolbehandlingens nytta för modern.

4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Biverkningar som yrsel och trötthet kan förekomma (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Under sådana omständigheter kan reaktionsförmågan försämrats. Hänsyn skall tas till detta vid framförande av fordon eller användning av maskiner (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

4.8. Biverkningar

	Vanliga (>1 %)	Mindre vanliga (0,1-1 %)	Sällsynta (0,01-0,1 %)	Mycket sällsynta (<0,01 %)
Magtarmkanalen	illamående, diarré, magsmärtor, förstoppning, kräkningar, flatulens och dyspepsi		mun- eller halstorrhet, glossit, candidiasis i esofagus, pankreatit	kolit, stomatit och svart tunga
Hud och subkutan vävnad	eksem, urtikaria och klåda		petekier, purpura, håravfall, erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys.	
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, yrsel		rastlöshet, sömnsvårigheter,	

			dåsighet, depression, hallucinationer, konfusion, svindel och parestesi, somnolens, tremor	
Lever och njurar		förhöjda halter av leverenzymmer	hepatit, ikterus och interstitiell nefrit	
Blodet och lymfsystemet			trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni och agranulocytos, anemi, leukopeni	agranulocytos
Hjärtat och blodkärl			perifert ödem, palpitation och bröstsmärta	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			muskel- och ledsmärta	
Sinnesorganen			smakrubbingar och synrubbningar	
Endokrina systemet				gynekomasti, galaktorré
Allmänna symtom	trötthet		feber, hyperhidros, bronkkonstriktion, impotens och angioödem	anafylaktisk chock, allmän sjukdomskänsla
Undersökningar				förhöjda halter av kolesterol och triglycerider

4.9. Överdoser

Effekterna av överdosering av lansoprazol hos människa är inte kända (även om den akuta toxiciteten sannolikt är låg) och följaktligen kan anvisningar om behandling inte lämnas. Dagsdoser om upp till 180 mg lansoprazol har emellertid administrerats i prövningar utan några signifikanta biverkningar. Se avsnitt 4.8. Biverkningar beträffande möjliga symtom på överdosering av lansoprazol. Hemodialys eliminerar inte lansoprazol i signifikant grad. Vid behov rekommenderas ventrikeltömning, kol och symptomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1. Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC03.

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

Effekt på utsöndring av magsyra:

Lansoprazol är en specifik hämmare av parietalcellens protonpump. En peroral engångsdos om 30 mg lansoprazol hämmar pentagastrinstimulerad sekretion av magsyra med ca 80 %. Efter upprepad daglig administrering i sju dagar, uppnås ca 90 % hämning av magsyrasekretionen. Den basala sekretionen av magsyra påverkas i motsvarande grad. En peroral engångsdos om 30 mg minskar den basala sekretionen med ca 70 %, och patientens symtom lindras följaktligen från den första dosen. Efter åtta dagars upprepad administrering är sänkningen ca 85 %. Snabb symtomlindring uppnås med 30 mg dagligen och de flesta patienterna med duodenalsår tillfrisknar inom 2 veckor, patienter med ventrikelsår och refluxesofagit inom 4 veckor.

5.2. Farmakokinetiska uppgifter

Absorption och distribution:

Lansoprazol inaktiveras snabbt av magsyra och administreras därför som enterodragerade granulat i gelatinkapslar. Absorptionen från duodenum är snabb och maximal plasmakoncentration uppnås inom 1,5–2,0 timmar. Efter en engångsdos om 30 mg och efter upprepad daglig administrering är biotillgängligheten 80–90 %. Intag av föda bromsar absorptions hastigheten av lansoprazol och minskar dess biotillgänglighet (AUC) med ca 25 %. Antacida och sukralfat kan minska lansoprazols biotillgänglighet. Plasmaproteinbindningen av lansoprazol är ca 95 % men detta har inte konstaterats ha någon signifikant effekt på andra proteinbundna läkemedel.

Metabolism och elimination:

Metabolismen av lansoprazol katalyseras huvudsakligen av enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrar också till metabolismen. CYP2C19 uppvisar genetisk polymorfism och 2–6 % av populationen, som kallas långsamma metaboliserare, är homozygoter för en muterad CYP2C19-allel och saknar därför ett funktionellt CYP2C19-enzym. Exponeringen för lansoprazol är flerfaldigt högre hos långsamma metaboliserare än hos snabba metaboliserare.

Halveringstiden i eliminationsfasen är 1,0–2,0 timmar. Halveringstiden förändras inte under behandlingen. En engångsdos lansoprazol har en hämmande effekt på magsyrasekretionen i mer än 24 timmar. Eftersom lansoprazol aktiveras i parietalcellerna, är dess plasmakoncentration inte relaterad till hämningen av magsyrasekretionen. Lansoprazol metaboliseras huvudsakligen i levern. Tre metaboliter har identifierats i plasma: sulfonmetaboliten, 5-hydroxilansoprazol och sulfidmetaboliten. Dessa metaboliter har ingen signifikant effekt på syrasekretionen. Ca 15–50 % av metaboliterna utsöndras i urinen och återstoden i feces. Tre metaboliter har identifierats i urinen: 5-hydroxisulfon, 5-hydroxisulfid och 5-hydroxilansoprazol. Hos patienter med cirros ökar AUC för lansoprazol signifikant och halveringstiden i eliminationsfasen är förlängd men inga tecken på ackumulering av lansoprazol har påvisats. Lansoprazols biotillgänglighet förändras inte signifikant vid njurinsufficiens, Hos äldre är eliminationen av lansoprazol något fördröjd.

5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering, reproduktionstoxikologiska effekter eller genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I två karcinogenicitetsstudier på råttor orsakade lansoprazol såväl dosrelaterad hyperplasi av ECL-celler som ECL-cellskarcinoider, associerade med hypergastrinemi på grund av hämning av syrasekretionen, samt retinal atrofi. Retinal atrofi uppträdde inte förrän 18 månader efter behandling. Detta observerades inte hos apa, hund eller mus. Hos mus utvecklades dosrelaterad hyperplasi av ECL-celler i ventrikeln liksom levertumörer och adenom i rete testis. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

Resultat av studier av karcinogen potential visar att behandling med lansoprazol är associerad med hyperplasi av Leydigceller och godartade Leydigcellstumörer hos råttor.

Intestinal metaplasi har konstaterats i djurstudier på råttor. Den kliniska relevansen av dessa fynd är inte känd.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1. Förteckning över hjälpämnen

Kärna av socker (sackaros och majsstärkelse)
Natriumlaurilsulfat
Meglumin
Mannitol
Hypromellos
Makrogol 6000
Talk
Polysorbat 80
Titandioxid (E 171)
Metakrylsyra-etylakrylat-sampolymer, 1:1, dispersion 30 %

Kapselskal:

Gelatin
Titandioxid (E 171)

För Lansoprazol 15 mg dessutom:
Kinolingult (E 104)

[Fylls i lokalt]

6.2. Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3. Hållbarhet

3 år

6.4. Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5. Förpackningstyp och innehåll

Aluminium/Aluminiumblister (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:

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

Lansoprazol 30 mg:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

[Fylls i lokalt]

6.6. Anvisningar för användning och hantering

Inga särskilda anvisningar.

[Fylls i lokalt]

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Fylls i lokalt]

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Fylls i lokalt]

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Fylls i lokalt]

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN