

LISA I

**RAVIMI NIMETUSTE, RAVIMVORMIDE, TUGEVUSTE, MANUSTAMISVIISIDE,
TAOTLEJATE, MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES**

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Taotleja</u>	<u>Nimetus</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Belgia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg gélules gastro-resistantes	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazole BEXAL 30 mg gélules gastro-resistantes	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Saksamaa	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Soome	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansopon 30 mg	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Luksemburg	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne

LISA II

EUROOPA RAVIMIHINDAMISAMETI (EMA) POOLT ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

LANSON 15 MG, 30 MG GASTRORESISTENTSETE KÕVAKAPSLITE TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE (vt I lisa)

Lansopon 15 mg, 30 mg gastroresistentsete kõvakapslite küsimus suunati nõukogu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 29 alusel vahekohtumenetluseks pärast Saksamaa poolt tõstatatud probleeme vastastikuse tunnustamise menetluses Soomega kui võrdlusliikmesriigiga. Tõstatatud probleemid puudutasid erinevusi võrreldavate preparaatide annustamises.

H. pylori eradikatsioon ja maohaavandi paranemine

H. pylori eradikatsioon on osutunud kaksteistsõrmiksoole haavandi ja enamiku maohaavandite kindlaks raviviisiks. Samuti on tõendatud, et eradikatsiooniga välditakse haavandi kordumist ilma antisekretoorse säilitusravita.

Lansoprasool 30 mg kasutamisega koos amoksitsilliin 1 g, klaritromütsiin 250 või 500 mg või metronidasool 400 mg-ga kaks korda päevas kaasnesid eradikatsioonimäärad 71–94% ning haavandi paranemise määrad olid tavaliselt üle 80% hästi kavandatud uuringutes. Esialgsete andmete kohaselt on lansoprasoolil põhinev eradikatsioonravi efektiivne laste ja eakate ravimisel. Kõige laialdasemalt tunnustatakse *Helicobacter pylori* infektsiooniravina kolmekordset ravi prootonpumba inhibiitori, klaritromütsiini ja kas amoksitsilliini või metronidasooliga. Lansoprasooli kombineerimisel ühe või kahe antibiootikumiga saavutati samaväärne *H. pylori* eradikatsioon. Neljateistkümnepäevase prootonpumba inhibiitoril põhineva kolmekordse raviga saavutatakse paremaid tulemusi kui seitsmepäevaste raviskeemidega.

Uuringute metaanalüüs, milles võrreldi kaks korda päevas toimunud ühenädalast kolmekordset ravi prootonpumba inhibiitori, klaritromütsiini (C) ja amoksitsilliiniga (A) (PCA) ja ravi, milles kasutati prootonpumba inhibiitorit, klaritromütsiini ja nitroimidasooli (N) (PCN) *H. pylori* eradikatsiooniks, tõendas *H. pylori* eradikatsiooni efektiivsuse samalaadsust.

Lansoprasooli kombineerimisel antibiootikumidega kas kahe- või kolmekordses ravis on *H. pylori* eradikatsioonimäär olnud vahemikus 80–90%. Kolmekordne ravi võimaldab saavutada maohaavandiga patsientidel *H. pylori* eradikatsioonimäära üle 85%.

Kasulikkuse ja riski vahetava puudutavad kaalutlused

Olemasolevad andmed toetavad lansoprasooli-amoksitsilliini-klaritromütsiini kasutamist esmase ravina. Kui patsient on klaritromütsiini suhtes resistentne või ei allu selle toimele, võib kasutada lansoprasooli-amoksitsilliini-metronidasooli kombinatsiooni, ning kui patsient on beetalaktaamantibiootikumide suhtes allergiline, on soovitatav kasutada kombinatsiooni lansoprasool-klaritromütsiin-metronidasool. Ravivastuse mittesaavutamise vältimiseks tuleks aga arvesse võtta kohalikke antibakteriaalse resistentsuse alaseid kogemusi ja kohalikke suuniseid.

Lansopon 15 mg, 30 mg kasulikkuse ja riski suhet loetakse soodsaks, tingimusel et ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab sobivat teavet *H. pylori* eradikatsioonravi kohta.

ALUSED RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISEKS

Arvestades, et:

- esilise tegemise eesmärk oli jõuda kokkuleppele ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud *H. pylori* eradikatsioonravi annustamise suhtes;
- taotleja pakutud ravimi omaduste kokkuvõtet on hinnatud esitatud dokumentide põhjal ja teadusliku arutelu käigus iniminterviuhoidus kasutatavate ravimite komitees,

soovib inimervishoius kasutatavate ravimite komitee anda müügiload, viies ravimi omaduste kokkuvõttesse muudatused, mis on esitatud III lisas Lansoponi ja sellega seotud nimetuste kohta (vt I lisa).

LISA III

VIIDATAVA RIIGI POOLT MUUDETUD RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

Märkus: Käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) moodustas vastavalt artiklile 29 lansoprasooli sisaldavaid ravimeid puudutava esildise kohta tehtud komisjoni otsuse lisa. See tekst kehtis sel ajal.

Peale komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad ametivõimud vajadusel toote informatsiooni. Seega ei pruugi käesolev ravimi omaduste kokkuvõte (SPC) tingimata kajastada praegust teksti.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lansoprasool ja samased nimetused (vaata Lisa I), 15 mg gastroresistentne kõvakapsel

Lansoprasool ja samased nimetused (vaata Lisa I), 30 mg gastroresistentne kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga kõvakapsel sisaldab 15 või 30 mg lansoprasooli.

[Täidetakse riiklikult]

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

15 mg:

Läbipaistmatu kollane kõva želatiinist kapsel, mis sisaldab enterokattega pelleteid.

30 mg:

Läbipaistmatu valge kõva želatiinist kapsel, mis sisaldab enterokattega pelleteid.

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Endoskoopiliselt või radioloogiliselt kinnitust leidnud kaksteistsõrmiksoole- ja maohaavandite ravi.
- Refluksösofagiidi ravi.
- Refluksösofagiidi pikaajaline profülaktika.
- *Helicobacter pylori* eradikatsioonravi osana koos sobivate antibiootikumidega ja peptiliste haavandite taastekke profülaktika patsientidel, kellel on varem esinenud *H. pylori*'ga seotud haavandeid.
- Zollinger-Ellisoni sündroom.

4.2. Annustamine ja manustamisviis

Kaksteistsõrmiksoole haavandi ravi:

Soovituslik annus on 30 mg üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul. Patsientidel, kellel haavand selle aja jooksul täielikult ei parane, tuleb jätkata ravimi kasutamist samas annuses veel kahe nädala jooksul.

Maohaavandi ravi:

Soovituslik annus on 30 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul. Enamasti paraneb haavand 4 nädalaga, kuid patsientidel, kes selle aja jooksul täielikult ei parane, tuleb jätkata ravimi kasutamist samas annuses veel nelja nädala jooksul.

Refluksösofagiidi ravi:

Soovituslik lansoprasooli annus on 30 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul. Patsientidel, kellel refluksösofagiit selle aja jooksul täielikult ei parane, tuleb jätkata ravimi kasutamist samas annuses veel 4 nädala jooksul.

Refluksösofagiidi profülaktika:

15 mg üks kord ööpäevas. Vajadusel võib annust suurendada kuni 30 mg-ni ööpäevas.

Helicobacter pylori eradikatsioon:

30 mg lansoprasooli 2 korda ööpäevas ühe nädala jooksul koos ühega järgnevast kolmest kombinatsioonist:

- a) amoksitsilliin 1 g kaks korda ööpäevas + klaritromütsiin 500 mg kaks korda ööpäevas,
- b) klaritromütsiin 250 mg kaks korda ööpäevas + metronidasool 400...500 mg kaks korda ööpäevas,
- c) amoksitsilliin 1 g kaks korda ööpäevas + metronidasool 400...500 mg kaks korda ööpäevas.

Ravi teostamisel tuleb arvesse võtta kohalikke ametlikke juhiseid (näiteks riiklikud soovitusel), mis puudutavad bakterite antibiootikumresistentsuse ja antibiootikumide korrektse kasutamise ja määramise probleeme.

Zollinger-Ellisoni sündroom:

Soovituslikuks algannuseks on 60 mg üks kord ööpäevas. Annust tuleb kohandada vastavalt patsiendi vajadustele ning ravi peab kestma seni kuni tarvis. Ööpäevas on kasutatud annuseid kuni 180 mg. Kui ööpäevane vajalik annus ületab 120 mg, tuleb ravimi annus jagada kaheks manustamiskorraks.

Häiritud maksa- või neerufunktsioon:

Neerutalitluse häirega patsientidel ei ole tarvis annust kohandada. Siiski ei tohiks neil patsientidel ületada tavapärasest 30 mg suurust ööpäevast annust. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidele võib lansoprasooli manustada ettevaatusega. Kerge maksatalitluse häirega patsientidel ei tohiks ööpäevane annus ületada 30 mg. Mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel tuleb ööpäevast ravimi annust piirata 15 mg-ni. Arvestades seda, et andmed lansoprasooli kasutamise kohta raske maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad, ei tohiks neid patsiente lansoprasooliga ravida (vaata lõik 4.4 "Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel").

Lapsed:

Lansoprasooli kasutamine lastel ei ole soovitatav, sest ravimi kasutamise ohutus ja efektiivsus selles patsiendigrupis ei ole tõestatud.

Eakad patsiendid: Eakatel patsientidel on lansoprasooli eliminatsioon aeglustunud, mistõttu võib, vastavalt individuaalsele tarvidusele, vajalikuks osutuda ravimi kasutamine annuses 15...30 mg. Ööpäevane annus eakatel patsientidel ei tohiks siiski ületada 30 mg.

Kapslid tuleb alla neelata tervena ja koos vedelikuga. Kapsli võib tühjendada, kuid kapsli sisu ei tohi närida ega jahvatada. Samaaegne toidu tarvitamine aeglustab ning vähendab lansoprasooli imendumist. Ravimi toime on suurim, kui ta sisse võtta tühja kõhuga.

4.3. Vastunäidustused

Ülitundlikkus lansoprasooli või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.

4.4. Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Gastroduodenaalsete haavandite ja refluksösofagiidi diagnoos peab olema kinnitatud kas endoskoopiliselt või muid sobivaid diagnostilisi meetodeid kasutades. Refluksösofagiit ei pruugi avalduda haavandumise või nähtavate kahjustustena, mistõttu mõningatel juhtudel ei ole ainult endoskoopia teostamine piisav.

Enne maohaavandi ravi alustamist lansoprasooliga peab välistama pahaloolumulise maokasvaja võimaluse, sest lansoprasool võib kasvaja sümptomeid peita ning haiguse diagnoosimist edasi lükata.

Lansoprasooli kasutada raske maksafunktsiooni häirega patsientidel ettevaatusega. (Vaata lõik 4.2 “Annustamine ja manustamisviis”)

Lansoprasooli toimetehhanism on võrreldav omeprasooli toimetehhanismiga, seejuures suurendavad mõlemad ravimid mao pH väärtust. Järgnev teave on koostatud lansoprasooli sarnasuse põhjal omeprasooliga. Lansoprasooli kasutamisest põhjustatud maohappesuse langus suurendab bakterite hulka maos võrreldes tavapäraselt gastrointestinaaltrakti koloniseerivate bakterite arvuga. Ravi lansoprasooliga võib vähesel määral suurendada näiteks *Salmonella*’st ja *Campylobacter*’ist põhjustatud gastrointestinaalsete infektsioonide tekk riski.

Gastroduodenaalsete haavanditega patsientidel tuleb kaaluda *H. pylori* infektsiooni võimalikku rolli haavandite etioloogilise faktorina.

Üle 1 aasta pikkuse säilitusravi ohutuse kohta ei ole piisavalt andmeid, mistõttu neil patsientidel tuleb regulaarselt ravi kontrollida ning läbi viia põhjalik kasude ja riskide hindamine (vaata lõik 5.3 “Prekliinilised ohutusandmed”).

Nägemishäirete tekkel pikaajalise kasutamise järel (>1 aasta) tuleb konsulteerida silmaarstiga.

Patsiendid, kellel on diagnoositud sellised harvaesinevad pärilikud haigused nagu fruktoosi talumatus, glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus, ei tohiks antud ravimit kasutada.

4.5. Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Tsütokroom P450 süsteemiga seotud ravimid

Lansoprasool metaboliseeritakse ravimeid metaboliseeriva tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil (peamiselt ensüümid CYP2C19 ja CYP3A4), mistõttu on võimalik koostoimete teke teiste sama ensüümsüsteemi kaudu metaboliseeritavate ravimitega.

Teiste ravimite toime lansoprasoolile

Ravimid, mis inhibeerivad CYP2C19

Ravimid, mis inhibeerivad CYP2C19, võivad suurendada lansoprasooli kontsentratsiooni plasmas. CYP2C19 inhibiitor fluvoksamiin suurendas lansoprasooli kontsentratsiooni plasmas kuni 4 korda.

Ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4

Ravimid, mis inhibeerivad CYP3A4, nagu näiteks ketokonasool, itrakonasool, proteaasi inhibiitorid, makroliidid, jne, võivad märkimisväärselt suurendada lansoprasooli kontsentratsiooni plasmas.

Lansoprasooli mõju teistele ravimitele

Ketokonasool ja itrakonasool

Maohape suurendab ketokonasooli ja itrakonasooli imendumist seedetraktist. Lansoprasooli manustamine võib tähendada seda, et ketokonasooli ja itrakonasooli kasutamise korral saavutatakse organismis vaid subterapeutilised kontsentratsioonid, mistõttu tuleks vältida nende ravimite samaaegset kasutamist lansoprasooliga. Sarnane efekt võib ilmned ka lansoprasooli kasutamisel koos teiste pH-sõltuvate ravimitega.

Digoksiin

Lansoprasooli kasutamine koos digoksiiniga võib viia suurenenud digoksiini kontsentratsioonile plasmas. Digoksiin-ravil patsientidel tuleb jälgida ravimi sisaldust plasmas ning vajadusel korrigeerida digoksiini annust.

CYP3A4 ensüümi abil metaboliseeritavad ravimid

Lansoprasool võib suurendada CYP3A4 ensüümi abil metaboliseeritavate ravimite kontsentratsioone. Lansoprasooli ja selle ensüümi abil metaboliseeritavaid ravimeid kombineerida ettevaatusega.

Takroliimus

Samaaegne lansoprasooli kasutamine suurendab takroliimuse (CYP3A ja P-glükoproteiini substraat) plasmakontsentratsioone. Lansoprasooli manustamine suurendas keskmist ekspositsiooni takroliimusele kuni 81%. Lansoprasooli lisamisel või lõpetamisel on soovitatav jälgida takroliimuse kontsentratsiooni plasmas.

Karbamasepiin

Karbamasepiini (CYP3A substraat) ja lansoprasooli samaaegsel kasutamisel tuleb olla ettevaatlik. Nende ravimite kombineerimine võib põhjustada karbamasepiini kontsentratsiooni tõusu, kuid ka lansoprasoolisisalduse langust.

Fenütoiin

Uuringud on näidanud, et lansoprasoolravi foonil võib olla vajalik alandada fenütoiini (CYP2C19 ja CYP2C9 substraat) annuseid. Lansoprasooli lisamisel ning lõpetamisel tuleb olla ettevaatlik ning jälgida fenütoiini kontsentratsioone plasmas.

Varfariin

Lansoprasooli lisamisel või lõpetamisel varfariinravigi olevate patsientide raviskeemi tuleb olla ettevaatlik ning tõsta varfariinravigi patsientide jälgimise sagedust.

Teofülliin

Lansoprasool põhjustab teofüllüüni kontsentratsiooni langust plasmas 14% võrra. Üksikutel patsientidel võib tekkida kliiniliselt oluline teofüllüüni kontsentratsiooni alanemine. Ravimite kombineerimisel tuleb olla ettevaatlik.

Lansoprasooli kasutamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite või diasepaamiga ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid kirjeldatud, kuigi ei ole teostatud ka formaalseid koostoime uuringuid lansoprasooli ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kohta.

Antatsiidid ja sukralfaad võivad vähendada lansoprasooli biosaadavust. Lansoprasool on seetõttu soovitatav sisse võtta vähemalt üks tund enne või pärast nende ravimite tarvitamist.

In vitro katsetes on näidatud lansoprasooli transportproteiin P-glükoproteiini inhibeeriv toime. Ei saa välistada, et lansoprasool mõjutab transporti selle proteiini kaudu, põhjustades P-glükoproteiini substraatide, nagu näiteks digoksiini, plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Lansoprasooli kombineerimisel kitsa terapeutilise lausega ravimitega tuleb olla ettevaatlik, sest lansoprasooli toimet teiste ravimite metabolismile ei ole ammendavalt uuritud.

Helicobacter pylori infektsiooni ravis tuleb samaaegselt kasutada lansoprasooli, klaritromütsiini ja veel üht antibiootikumi. Sellise kombineeritud manustamise mõju ei ole veel süstemaatiliselt uuritud. Teoreetilistel põhjustel tuleb ettevaatusabinõuna eeldada sagedasemate koostoimete teket teiste ravimitega. Seetõttu on soovitatav 1-nädalase eradikatsioonravi ajal jälgida teiste ravimite kontsentratsiooni seerumis. Soovitus kehtib eriti ravimite kohta, mida samuti metaboliseeritakse tsütokroom P450 süsteemi abil.

Seni on kirjeldatud järgnevaid lansoprasooli ja ühe/kahe eradikatsioonravis kasutatava antibiootikumi vahelisi koostoimeid:

Koos kasutatavad ravimid	Annustamine ja kombineeritud manustamise kestus	Toime*
lansoprasool + klaritromütsiin	30 mg +500 mg 3 korda ööpäevas 5 päeva jooksul	Klaritromütsiini metaboliidi 16% suuremad plasmakontsentratsioonid; 19...32% suurenenud lansoprasooli biosaadavus.
lansoprasool + amoksitsilliin	30 mg +1 000 mg 3 korda ööpäevas 5 päeva jooksul	Aeglustab amoksitsilliini eemaldamist verest
lansoprasool + metronidasool	Ei ole veel uuritud	
lansoprasool + klaritromütsiin + amoksitsilliin	30 mg +500 mg + 1 000 mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul	Suurendab 30% võrra nii lansoprasooli biosaadavust kui ka poolväärtusaega; klaritromütsiini metaboliidi 30% suurem plasmakontsentratsioon.

*Klaritromütsiini mõju lansoprasooli farmakokineetikale sõltub tõenäoliselt patsiendi CYP2C19 genotüübist. Aeglasel metaboliseerijal väljenduvad toimed tugevamini kui kiirel metaboliseerijal.

Toidu tarvitamine vähendab lansoprasooli biosaadavust: lansoprasooli on soovitatav kasutada enne sööki.

4.6. Rasedus ja imetamine

Kliinilised andmed lansoprasoolile eksponeeritud raseduste kohta puuduvad. Loomkatsetes ei ole leitud otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo ja loote arengule, poegimisele või postnataalsele arengule.

Lansoprasooli kasutamine raseduse ajal ei ole seetõttu soovitatav.

Lansoprasooli eritamine inimese rinnapiima ei ole teada. Lansoprasooli ekskretsiooni rinnapiima on näidatud loomkatsetes. Otsus rinnapiimaga toitmise jätkamise või katkestamise või lansoprasoolravi jätkamise või katkestamise kohta tuleb teha võrreldes rinnapiimaga toitmise kasu lapsele ja lansoprasoolravi kasulikkust naisele.

4.7. Toime reaktsioonikiirusele

Võivad esineda kõrvaltoimed nagu pearinglus ja väsimus (vaata lõik 4.8 "Kõrvaltoimed"). Nimetatud kõrvaltoimete tekke korral võib reaktsioonikiirus väheneda. Seda tuleb arvestada auto juhtimisel ning masinate käsitsemisel. (Vaata lõik 4.8 "Kõrvaltoimed").

4.8. Kõrvaltoimed

	Sage (>1%)	Aegajalt (0,1...1%)	Harv (0,01...0,1%)	Väga harv (<0,01%)
Seedetrakt	Iiveldus, diarröa, kõhuvalu, kõhukinnisus, oksendamine, meteorism ja düspepsia.		Suu või kurgu kuivus, glossiit, söögitoru kandidoos, pankreatiit.	Koliit, stomatiit ja must keel.
Nahk ja juuksed	Ekseem, urtikaaria ja sügelemine.		Petehhiad, purpura, juuste kadu, multiformne erüteem, Stevens-Johnsoni sündroom ja	

			toksiline epidermaalne nekrolüüs.	
Närvisüsteem	Peavalu, pearinglus.		Rahutus, unetus, uimasus, depressioon, hallutsinatsioonid, segasus, vertiigo ja paresteesiad, somnolents, treemor.	
Maks ja neerud		Maksa-ensüümide aktiivsuse tõus.	Hepatiit, ikterus ja interstitsiaalne nefriit.	
Veri			Trombotsütopeenia, eosinofiilia, pantsütopeenia ja agranulotsütoos, aneemia, leukopeenia.	Agranulotsütoos
Kardiovaskulaar süsteem			Perifeersed tursed, südameklappimine ja rindkerevalu.	
Skeleti-lihassüsteemi ja sidekoe häired			Lihase- ja liigesevalu.	
Meelelundid			Maitsetundlikkuse häired ning nägemishäired.	
Endokriinsüsteemi häired				Günekomastia, galaktorröa.
Üldine	Väsimus.		Palavik, hüperhidroos, bronhide konstriksioon, impotentsus ja angioödeem.	Anafülaktiline šokk, üldine halb enesetunne.
Laboratoorsed näitajad				Kõrgenenud kolesterooli ja triglütseriidide väärtused.

4.9. Üleannustamine

Lansoprasooli üleannustamise toimed inimestel ei ole teada (kuigi akuutne toksilisus on ilmselt väike) ja seetõttu ei ole võimalik anda ka juhiseid üleannustamise raviks. Kliinilistes uuringutes on kasutatud lansoprasooli ööpäevaseid annuseid kuni 180 mg, mille korral märkimisväärsed kõrvaltoimed esinenud ei ole.

Võimalikke lansoprasooli üleannustamise sümptomeid vaata lõik 4.8. "Kõrvaltoimed". Lansoprasool ei ole hemodialüüsi abil märkimisväärselt elimineeritav. Vajadusel soovitatakse maoloputust, aktiivsõe kasutamist ning sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1. Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Prootonpumba inhibiitorid; ATC-kood: A02BC03.

Lansoprasool on mao prootonpumba inhibiitor. Ta inhibeerib maohappe moodustumise lõppetappi, inhibeerides mao parietaalrakkude H^+/K^+ ATPaasi aktiivsust. Inhibeerimine sõltub annusest ning on

pöörduv, ravim toimib nii maohappe basaalsele kui ka stimuleeritud sekretsioonile. Lansoprasool kontsentreerub parietaalrakkudes ning aktiveerub sealses happelises keskkonnas, seejärel ravim reageerib H^+/K^+ ATPaasi sulfhüdrüülrühmaga ning inhibeerib ensüümi tegevuse.

Toime maohappe sekretsioonile:

Lansoprasool on spetsiifiline parietaalraku prootonpumba inhibiitor. Ühekordne 30 mg lansoprasooli suukaudne kasutamine inhibeerib pentagastriini poolt stimuleeritud maohappe sekretsiooni ligikaudu 80% ulatuses. Seitsmepäevase ravikuuri järel (korduv ööpäevane manustamine) saavutatakse maohappe sekretsiooni inhibeerimine 90% ulatuses. Toime maohappe basaalsekretsioonile on sarnane. Ühekordne suukaudne 30 mg annus vähendab basaalsekretsiooni ligikaudu 70% ja patsiendi sümptomid hakkavad vähenema juba esimesest doosist alates. Pärast kaheksa päeva kestnud korduvat manustamist saavutatakse sekretsiooni vähenemine ligikaudu 85% ulatuses. Kiire sümptomite leevenemine saavutatakse 30 mg ravimi kasutamisega ööpäevas; enamikul patsientidest paraneb kaksteistsõrmiksoole haavand 2 nädalaga ja maohaavand ning refluksösofagiit 4 nädala jooksul.

5.2. Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine:

Maohape inaktiveerib lansoprasooli kiiresti, mistõttu ravimit manustatakse želatiinkapslisse pakendatud enterokattega graanulitena. Imendumine kaksteistsõrmiksoolest on kiire ja maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1,5...2,0 tunni jooksul. Ühekordse 30 mg annuse manustamise järel ning korduval ööpäeval kasutamisel on ravimi biosaadavus 80...90%. Toidu tarbimine langetab lansoprasooli imendumise kiirust ning vähendab biosaadavust (kontsentratsioonikõvera alust pindala) ligikaudu 25%. Antatsiidid ja sukralfaat võivad vähendada lansoprasooli biosaadavust. Lansoprasool seondub plasmavalkudega 95% ulatuses, kuid märkimisväärset toimet see teiste proteiinidega seonduvatele ravimitele ei avalda.

Metabolism ja eliminatsioon:

Lansoprasooli metabolismi katalüüsib peamiselt ensüüm CYP2C19. Metabolismis osaleb ka ensüüm CYP3A4. CYP2C19 on geneetiliselt polümorfne ensüüm ning 2...6% elanikkonnast, niinimetatud aeglased metaboliseerijad, on homosügootid mutantse CYP2C19 alleeli suhtes, mistõttu neil puudub funktsioneeriv CYP2C19 ensüüm. Ekspositsioon lansoprasoolile on aeglastel metaboliseerijatel mitmeid kordi suurem kui kiiretel metaboliseerijatel.

Lansoprasooli eliminatsiooni poolväärtusaeg on 1,0...2,0 tundi. Ravi käigus ravimi poolväärtusaeg ei muutu. Ühekordse lansoprasooli annuse maohappe sekretsiooni inhibeeriv toime kestab enam kui 24 tundi. Lansoprasool aktiveerub parietaalrakkudes, mistõttu ravimi plasmakontsentratsioon ei korreleeru maohappe sekretsiooni inhibeerimisega. Lansoprasool metaboliseerub peamiselt maksas. Plasmas on leitud kolm metaboliiti: sulfoon, 5-hüdroksü-lansoprasool ja sulfiid. Nendel metaboliitidel puudub märkimisväärne toime happesekretsioonile. Umbes 15...50% metaboliitidest sekreteeritakse uriini, ülejäänud rooja. Uriinis on leitud kolm metaboliiti: 5-hüdroksü-sulfoon, 5-hüdroksü-sulfiid ja 5-hüdroksü-lansoprasool. Tsirroosiga patsientidel on lansoprasooli kontsentratsioonikõvera alune pindala märkimisväärselt suurenenud ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenenud, kuid märke lansoprasooli akumulatsioonist organismis neil leitud ei ole. Neerupuudulikkus ei oma märkimisväärset mõju lansoprasooli biosaadavusele. Eakatel patsientidel on lansoprasooli eliminatsioon vähesel määral aeglustunud.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste konventsionaalsete farmakoloogiliste ohutusuringute, korduvate annuste toksilisuse, reproduktsioonitoksilisuse ja genotoksilisuse katsete tulemuste põhjal ei kätke ravimi kasutamine endas spetsiifilisi ohte inimesele.

Kahes kartsinogeensuse uuringus rottidel põhjustas lansoprasool annussõltuvat mao enterokromafiinrakkude sarnaste rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidi, mida seostati maohappe sekretsiooni pärssimisest tingitud hüpergastrineemiaga, ja reetina atroofiat. Reetina atroofia tekkis alles

pärast 18 kuud kestnud ravi. Ahvidel, koertel ega hiirtel seda toimet ei leitud. Hiirtel tekkis nii enterokromafiinrakkude sarnaste rakkude hüperplaasiat kui ka maksakasvajaid ja *rete testise*'e adenoomi. Nimetatud seisundite kliiniline tähtsus on teadmata.

Kartsinogeense potentsiaali uuringute tulemused näitavad, et ravi lansoprasooliga seostatakse rottidel Leydigi rakkude hüperplaasia ja healoomuliste kasvajate tekkega.

Katsetel rottidega on leitud ka intestinaalse metaplaasia teket. Nimetatud seisundite kliiniline tähtsus on teadmata.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1. Abiainete loetelu

Suhkrust graanulid (sahharoos ja maisitärklis)

Naatrium laurüülsulfaat

Meglumiin

Mannitool

Hüpromelloos

Polüetüleenglükool 6000

Talk

Polüsorbaat 80

Titaandioksiid (E 171)

Metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer, 1:1, dispersioon 30%

Kapsli kest:

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Lansoprasool 15 mg sisaldab täiendavalt:

Kinoliinkollane (E 104)

[Täidetakse riiklikult]

6.2. Sobimatus

Ei ole kohaldatav

6.3. Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4. Säilitamise eritingimused

Mitte hoida temperatuuril üle 25°C.

Kaitseks niiskuse eest hoida originaalpakendis.

6.5. Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/ Alumiiniumist blisterpakend (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprasool 15 mg:

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

Lansoprasool 30 mg:

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

[Täidetakse riiklikult]

6.6. Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV