

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>
Austria	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Taani	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Saksamaa	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Soome	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
Rootsi	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne
			Lansocid	30 mg	Gastroresistentne kõvakapsel	Peroraalne

LISA II

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

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

ÜLDINE KOKKUVÕTE LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG GASTRORESISTENTSETE KÕVAKAPSLITE TEADUSLIKUST HINDAMISEST (vt lisa I)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg gastroresistentsete kõvakapslite küsimus suunati lahendamiseks vastavalt nõukogu muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artiklile 29 pärast Saksamaa poolt vastastikuse tunnustamise menetluses Soomega kui võrdlusliikmesriigiga tõstatatud probleeme. Saksamaal turustatava võrdluspreparaadi ravimi omaduste kokkuvõtte ei sisalda näidustusi, mis on seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite samaaegse kasutamisega ning nende ühendite poolt põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi ja ennetamisega.

- Põletikuvastaste valuvaigistite kasutamisega seotud healoomuliste mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi patsientidel, kellel on vaja ravi põletikuvastaste valuvaigistitega jätkata.

Maohappel on mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite patogeneesis keskne roll ning on tõendatud, et happel inhibeerimine ravib efektiivselt mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite põhjustatud haavandeid. Patsientidel, kes jätkavad mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist, kestab paranemine kauem.

Agrawal et al viisid läbi topeltpimeda randomiseeritud kiinilise uuringu 353 maohaavandiga patsiendiga, kes jätkasid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist stabiilsetes annustes. Patsiendid randomiseeriti raviks kas ranitidiiniga 150 mg kaks korda päevas või lansoprasooliga 15 mg või 30 mg üks kord päevas 8 nädala vältel. Paranemist hinnati endoskoopiliselt 4. ja 8. nädalal. Pärast 8 nädalat kestnud ravi täheldati paranemist 61 patsiendil (53%) 115-st, 81 patsiendil (69%) 118-st ja 85-l patsiendil (73%) 117-st, kes olid kasutanud vastavalt ranitidiini, lansoprasooli 15 mg ja lansoprasooli 30 mg ($P < 0,05$ ranitidiini puhul võrreldes mõlema lansoprasooli annusega). 4. nädalal olid vastavad paranemismäärad 30%, 47% ja 57%. Kaksteistsõrmikuhaavandite puhul ($n=46$) olid paranemismäärad 8. nädalal 3 ravirühmas vahemikus 81%–93%. Ohutus oli neis rühmades võrreldav. **Matsukawa et al** hindasid kontrollimata uuringus lansoprasooli 15 mg ja 30 mg efektiivsust 47 patsiendil, kellel olid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisest põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandid. Kaksteistsõrmikuhaavandiga patsiente ($n=3$) raviti 6 nädalat ja maohaavandiga ($n=42$) või mitme haavandiga patsiente ($n=5$) 8 nädalat. Üldine paranemisprotsent Sakitase klassifikatsiooni järgi oli 95%. S2-paranemise (hea paranemise) määr oli 35%. **Campbell et al** hindasid *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infektsiooni eelravi mõju maohaavandi paranemise määradele mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid ja antisekretoorseid preparaate kasutavatel patsientidel ühises analüüsis kahe identse topeltpimeda randomiseeritud kliinilise uuringu kohta, milles võrreldi lansoprasooli ranitidiiniga. Uuringutes osales kokku 692 patsienti. Lihtsa paranemise määrad (olenemata *H. pylori* seisundist) olid 8. nädalal lansoprasool 15 mg, 30 mg ja ranitidiini rühmades vastavalt 66%, 74% ja 50%; ($P < 0,001$). Patsientidel, kes kasutasid mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid, oli *H. pylori* infektsiooniga maohaavandi ravi antisekretoorse ainega oluliselt tõhusam (70% võrreldes 61%-ga, $P < 0,05$). Kokkuvõttena avaldatud uuringus (**Goldstein et al**) olid paranemismäärad 8. nädalal 15 mg ja 30 mg puhul vastavalt 64% ja 76%. 4. nädalal olid paranemismäärad 15 ja 30 mg annuse puhul vastavalt 44% ja 51%.

Prootonpumba inhibiitoreid omeprasooli, lansoprasooli ja pantoprasooli metaboliseerib kõiki põhiliselt tsütokroom P450 isovorm CYP2C19. Kõigil kolmel on ravimite koostoime potentsiaal CYP tasandil väga piiratud (**Unge and Andersson 1997**). Koostoimet mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ei ole eeldatud.

- Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi profülaktika ja pidevat põletikuvastast ravi vajavate patsientide sümptomite leevendamine

Esitati kolm avaldatud tööd, mis käsitlesid kliinilisi tõendeid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega seotud haavandite ennetamise kohta. **Lai et al** uurisid 123 patsienti, kellel olid tekkinud haavandilised tüsistused seoses väikestes annustes aspiriini kasutamisega ja kes olid nakatunud *H. pylori*'ga. Pärast haavandite edukat paranemist ja *H. pylori* eradikatsiooni randomiseeriti patsiendid raviks lansoprasooliga 30 mg või platseeboga lisaks aspiriini 100 mg päevas 12 kuu vältel. Esmane lõpp-punkt oli haavandiliste tüsistuste kordumine. Järelkontrollil olid 9/61 patsiendil (14,8%) platseeborühmas haavandilised tüsistused kordunud, võrreldes 1/62 patsiendiga (1,6%) lansoprasooliga ravitud rühmas ($P=0,008$). **Graham et al** viisid läbi perspektiivse topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu 537 patsiendiga, kes ei olnud *H. pylori*'ga nakatunud, olid mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite pikaajalised kasutajad ja kellel oli endoskoopiliselt kinnitust leidnud maohaavand. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, milles kasutati platseebot, misoprostooli või lansoprasooli 15 mg või 30 mg 12 nädala vältel. Haavandi seisund määrati kindlaks endoskoopiliselt 4., 8. ja 12. nädalal. 12. nädalaks olid platseebot, misoprostooli, lansoprasooli 15 mg ja lansoprasooli 30 mg kasutanud rühmadest maohaavandita vastavalt 51%, 93%, 80% ja 82% patsientidest. Lansoprasooli kasutanud rühmas kasutasid patsiendid antatsiide tunduvalt vähem kui misoprostooli ja platseebot kasutanud rühmades. Lansoprasooli kasutanud rühma patsientidel oli kõhuvalu oluliselt vähem kui misoprostooli rühma patsientidel. **Lai et al** uurisid 43 patsienti, kellel oli maohaavand ja kellel leiti olevat *H. pylori* nakkus mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamise ajal. Patsiendid said eradikatsioonravi, millele järgnes ravi lansoprasooliga 30 mg 4 nädala vältel. Pärast haavandi paranemist ja *H. pylori* eradikatsiooni said patsiendid naprokseeni 750 mg päevas ja randomiseeriti rühmadesse, kus nad said kas lansoprasooli 30 mg või olid ilma ravita 8 nädala vältel. Esmane lõpp-punkt oli sümptomaatiliste komplitseeritud haavandite kordumine 8 nädala vältel. 8. nädalal sooritati ka endoskoopia. Sümptomaatilisi ja komplitseeritud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandeid esines kumulatiivselt 4,5% lansoprasooli rühmas ja 42,9% ravita rühmas ($P=0,0025$).

Kasulikkusest ja riskist tulenevad kaalutlused

Taotleja poolt esitatud bibliograafiliste andmete kohaselt on patsientidel, kes jätkavad mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamist, lansoprasool maohaavandite ravimisel efektiivsem kui H_2 -retseptori antagonist, ning paranemismäärad on vastuvõetavad, kuigi mõnevõrra madalamad, kui on teatatud omeprasooli kasutamise kohta. Kaksteistsõrmikuhaavandite paranemise määrade kohta on andmeid vähe, kuid kaksteistsõrmikuhaavandid paranevad üldiselt paremini kui maohaavandid pärast happe supressiooni. Piiratud andmed lansoprasooli kohta toetavad seda. Lansoprasooli ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite koostoime kohta ei ole formaalseid uuringuid läbi viidud. Mitu kliinilist uuringut ja ulatuslikud kliinilised kogemused ei ole näidanud koostoimete esinemist lansoprasooli kasutamisel koos mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega. Koostoimet ei ole ilmnenud ka omeprasooli ja mitme mittesteroidse põletikuvastase ravimiga läbiviidud uuringutes. Formaalsete koostoimeuuringute puudumist mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega tuleb ravimi omaduste kokkuvõttes piisavalt kajastada.

Esitatud bibliograafilised andmed toetavad näidustusi:

- mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega seotud healoomuliste mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ravi patsientidel, kes vajavad pidevat ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega
- mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega seotud healoomuliste mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktika patsientidel, kes vajavad pidevat ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.

Näidustust, mis sisaldaks sümptomite leevendamist sellel populatsioonil, ei ole aga piisavalt toetatud. Lansoprasool võrreldes platseeboga ainult vähendas antatsiidide vajadust ühes uuringus, kuid olulist vahet sümptomite suhtes ei tõendatud.

Seega võib Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg kasulikkuse ja riski profiili heakskiidetud näidustuste puhul soodsaks pidada.

ALUS RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE MUUTMISEKS

Arvestades, et:

- suunamise ulatuseks oli leppida kokku ravimi omaduste kokkuvõtte suhtes, pidades silmas näidustust,
- taotleja pakutud ravimi omaduste kokkuvõtet on hinnatud esitatud dokumentide põhjal ja teadusliku arutelu käigus inimintervishoius kasutatavate ravimite komitees,

on inimintervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitanud anda müügiloa ravimi omaduste kokkuvõtte muudatustega, mis on esitatud lisas III Lansoprazol HEXAL-i ja sellega seotud nimede kohta (vt lisa I).

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

[Vaata Lisa I - täidetakse riiklikult]

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 haavandite ja maohaavandite ravi.
- Refluksösofagiidi ravi.
- Refluksösofagiidi pikaajaline profülaktika.
- Zollinger-Ellisoni sündroom.
- Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega seotud healoomuliste maohaavandite ja kaksteistsõrmiksoole haavandite ravi patsientidel, kes pidevalt vajavad ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega.
- Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega seotud maohaavandite ja kaksteistsõrmiksoole haavandite profülaktika patsientidel, kellel pideva ravi tõttu mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega on oht haavandi tekkeks.

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.

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 annus jagada kaheks manustamiskorraks.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega seotud healoomulised maohaavandid ja kaksteistsõrmiksoole haavandid:

30 mg üks kord ööpäevas nelja nädala jooksul. Patsientidel, kes selle aja jooksul täielikult ei parane, võib ravi jätkata veel nelja nädala jooksul. Riskipatsientidel või halvasti paranevate haavanditega patsientidel võib kaaluda ravi rakendamist pikema aja jooksul või suuremas annuses.

Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kasutamisega seotud maohaavandite ja kaksteistsõrmiksoole haavandite profülaktika patsientidel, kes vajavad pidevalt ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega:

15 mg üks kord ööpäevas. Kui see annus ei ole efektiivne, peab kasutama annust 30 mg üks kord ööpäevas.

Sümptomaatiline gastroösofageaalne reflukshaigus:

Soovituslik annus on 15 mg või 30 mg üks kord ööpäevas. Sümptomite leevenemine saavutatakse kiiresti. Kaaluda annuse kohandamist vastavalt patsiendi vajadustele. Kui sümptomid ei leevene 4 nädala pikkuse raviga annuses 30 mg ööpäevas, on soovitatav teostada täiendavaid uuringuid.

Häiritud maksa- või neerufunktsioon:

Neerutalitluse häirega patsientidel ei ole vajalik annust kohandada. Siiski ei tohiks neil patsientidel ületada tavapäraselt 30 mg suurust ööpäevast annust. Kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb 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 tarbimine 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 pahaloomulise 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 toimemehhanism on võrreldav omeprasooli toimemehhanismiga, 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 teke riski.

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

Kui lansoprasooli kasutatakse *H. pylori* eradikatsiooniks koos antibakteriaalsete ainetega, tuleb järgida ka manustatavate antibiootikumide kasutusjuhiseid.

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 P 450 süsteemiga seotud ravimid

Lansoprasool metaboliseeritakse ravimeid metaboliseeriva tsütokroom P450 ensüümsüsteemi abil (põhiliselt 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 vereplasmas.

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 varfariinravil olevate patsientide raviskeemi tuleb olla ettevaatlik ning suurendada patsientide jälgimise sagedust.

Teofülliin

Lansoprasool põhjustab teofüllüüni kontsentratsiooni langust plasmas 14% võrra. Üksikudel 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. Formaalseid koostoime uuringuid lansoprasooli ja mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite kohta ei ole läbi viidud.

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 substraate, nagu näiteks digoksiini, plasmakontsentratsioonide suurenemist.

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

Seni on kirjeldatud järgnevaid lansoprasooli ja eradikatsioonravis kasutatavate antibiootikumide 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%)	Aeg-ajalt (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,		Petehhiad, purpura,	

	urtikaaria ja sügelemine.		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
Kardiovaskulaarsüsteem			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				Kõrgeenenud 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 kõrvaltoimeid esinenud ei ole.

Võimalikke lansoprasooli üleannustamise sümptomeid vaata lõik 4.8. "Kõrvaltoimed".

Lansoprasool ei ole hemodialüüsi abil märkimisväärselt elimineeritav. Vajadusel soovitatakse maoloputust, aktiivsöe 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 H^+/K^+ ATPaasi aktiivsust mao parietaalrakkudes. Inhibeerimine sõltub annusest ning on pöörduv, ravim toimib nii maohappe basaalsele kui ka stimuleeritud sekretsioonile. Lansoprasool kontsentreerub parietaalrakkudes ning aktiveerub seelses happelises keskkonnas, seejärel ravim reageerib H^+/K^+ ATPaasi sulfhüdruülrühmaga 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 leevenevad 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 plasma-kontsentratsioon saavutatakse 1,5...2,0 tunni jooksul. Ühekordse 30 mg annuse manustamise järel ning korduval ööpäeval kasutamisel on ravimi biosaadavus 80...90%. Toidu tarvitamine 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 teistele 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 aeglasel 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 märkimisväärt mõju lansoprasooli biosaadavusele. Eakatel patsientidel on lansoprasooli eliminatsioon vähesel määral aeglustunud.

5.3. Prekliinilised ohutusandmed

Prekliiniliste konventsionaalsete farmakoloogiliste ohutusuringute, korduvate annuste toksilisuse, reproduktsoonitoksilisuse 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 adenoom. 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.

[Täidetakse riiklikult]

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Täidetakse riiklikult]

8. MÜÜGILOA NUMBER

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV