

LIITE I

LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOISTA, VAHVUUKSISTA, ANTOREITEISTÄ, HAKIJASTA JA MYYNTELUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA

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.

<u>Jäsen-valtio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Hakija</u>	<u>Kauppanimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Belgia	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg enterokapselit	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazole BEXAL 30 mg enterokapselit	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Saksa	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Kovat kapselit	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazol HEXAL 15 mg Kovat kapselit	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Suomi	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansopon 30 mg	30 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
Luxemburg	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Kovat kapselit	15 mg	Enterokapseli, kova	Suun kautta
			Lansoprazol HEXAL 15 mg Kovat kapselit	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 LANSOPON -ENTEROKAPSELEIDEN TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA (katso liite I)

Kovat 15 mg:n, 30 mg:n Lansopon -enterokapselit on alistettu välimiesmenettelyyn neuvoston direktiivin 2001/83/EY (sellaisena kuin se on muutettuna) 29 artiklan mukaisesti sen jälkeen, kun Saksa esitti huolensa tunnustamismenettelyn aikana Suomen ollessa referenssivaltio. Huoli koski ristiriitaisuuksia suhteessa vertailuvalmisteisiin posologian osalta.

H. pylorin torjunta ja vatsahaavan parantuminen

H. pylorin eradikaation on voitu osoittaa olevan pohjukaissuolen haavan ja muiden mahahaavojen lopullinen parantuminen. Lisäksi on voitu osoittaa, että tämä eradikaatio estää haavan uudelleen ilmaantumisen ilman haponeritystä hillitsevää ylläpitohoitoa.

Lansoprazole 30 mg sekä amoksisilliini 1g, klaritromysiini 250 tai 500 mg, tai metronidatsoli 400 mg kaksi kertaa päivässä on voitu yhdistää eradikaatio-osuuksiin, jotka ovat 71 – 94 %, ja haavojen parantumisosuudet olivat yleensä > 80 % hyvin suunnitelluissa tutkimuksissa. Alustavien tietojen perusteella Lansoprazole-pohjainen eradikaatiohoito on tehokas lapsilla ja aikuisilla. Kolmen lääkkeen yhdistelmähoidot protonipumppuinhibiittorin kanssa, klaritromysiinin ja joko amoksisilliinin tai metronidatsolin kanssa ovat tunnustetuin hoito *Helicobacter pylori* -infektiossa. Lansoprazole-yhdistelmät yhden tai kahden antibiootin kanssa tuottivat *H. pylorin* yhtäläisen eradikaation. Kahden viikon protonipumppuinhibiittoriin pohjautuvalla kolmen valmisteiden hoidolla päästään parempiin tuloksiin kuin 7 päivän ohjelmilla.

Meta-analyysi kaikista tutkimuksista, joissa vertailtiin kahdesti päivässä, kerran viikossa annettavaa kolmen valmisteiden hoitoa yhdessä protonipumppuinhibiittorin kanssa, klaritromysiini (C) ja amoksisilliini (A) (PCA) vs. hoidot, joissa käytetään protonipumppuinhibiittoria, klaritromysiiniä ja nitroimidatsolia (N) (PCN) *H. pylorin* eradikaatioon antoivat näyttöä, joka tukee samankaltaista *H. pylorin* eradikaatiotehokkuutta.

Lansoprazole yhdessä antibioottien kanssa joko kahden tai kolmen valmisteiden hoitona osoitti *H. pylorin* eradikaatio-osuuden olevan 80 – 90 %. Kolmen valmisteiden hoito mahdollistaa *H. pylorin* eradikaation useammassa kuin 85 %:ssa tapauksista vatsahaavapotilailla.

Hyödyn ja riskien arviointi

Käytettävissä olevat tiedot tukevat Lansoprazole-amoksisilliini-klaritromysiinin käyttöä ensisijaishoitona. Tapauksissa, joihin liittyy klaritromysiiniresistanssi tai hoidon epäonnistuminen, voidaan käyttää Lansoprazolen, amoksisilliinin ja metronidatsolin yhdistelmää, ja beta-laktaamiallergian kyseessä ollen on suositeltavaa käyttää Lansoprazolen, klaritromysiinin ja metronidatsolin yhdistelmää. Hoidon epäonnistumisen välttämiseksi on syytä harkita myös paikallisia antibakteriaalisia resistanssimalleja ja paikallisia ohjeita.

Lansopon 15 mg ja 30 mg hyöty-riskisuhdetta voidaan pitää suotuisana edellyttäen, että SPC:hen otetaan *H. pylorin* eradikaatiohoitoa koskevat asianmukaiset tiedot.

VALMISTEYHTEENVEDON MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

- pyyntö koski valmisteyhteenvedon hyväksymistä ottaen huomioon *H. pylorin* eradikaatiohoidon posologia,
- hakijan ehdottama valmisteyhteenvedo on arvioitu toimitetun aineiston ja komiteassa käydyn tieteellisen keskustelun pohjalta,

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

LIITE III

VIITEJÄSENVALTION MUUTETTU VALMISTEYHTEENVETO

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova kapseli sisältää 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.
- Sopivaan antibakteeriseen lääkitykseen kombinoituna, *Helicobacter pylorin* häätö ja peptisen haavan uusiutumisen esto potilailla, joilla on *H. pylorin* liittyvä ulkustauti.
- Zollinger-Ellison-oireyhtymä.

4.2 Annostus ja antotapa

Pohjukaissuolihaavan hoito:

Suositeltu 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:

Suositeltu 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:

Suositeltu lansopratsolin 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.

Helicobacter pylorin häätöhoito:

30 mg lansopratsolia 2 kertaa päivässä yhden viikon ajan, kombinoituna johonkin seuraavista kolmesta yhdistelmähoidosta:

- a) amoksisilliini 1 g 2 kertaa päivässä + klaritromysiini 500 mg kaksi kertaa päivässä,
- b) klaritromysiini 250 mg 2 kertaa päivässä + metronidatsoli 400-500 mg 2 kertaa päivässä,
- c) amoksisilliini 1 g 2 kertaa päivässä + metronidatsoli 400-500 mg 2 kertaa päivässä.

Viranomaisten bakteerien resistenssiä ja antibakteerilääkityksen asianmukaista käyttöä ja määräämistä koskevat paikalliset ohjeet (esim. kansalliset suositukset) on otettava huomioon.

Zollinger-Ellison-oireyhtymä:

Suositeltu 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.

Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta:

Annosta ei ole tarpeen muuttaa potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Normaalialueella 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 syynä pitää *H.pylori*-infektiota.

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 silmälääkärä.

Tätä lääkettä ei tule antaa potilaille, joilla on jokin seuraavista harvinaisista perinnöllisistä sairauksista: fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasi-insuffisienssi.

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 hoidollisen tason, 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. Altistus lansopratsolille 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, vaikka virallisia interaktiotutkimuksia ei olekaan tehty lansopratsolin ja tulehduskipulääkkeiden (NSAID:ien) välillä.

Antasidit ja sukralfaatti saattavat pienentää lansopratsolin hyötyosuutta, eikä niitä sen takia tule ottaa tunnin sisällä lansopratsoliannoksesta.

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.

Helicobacter pylori -infektion hoito perustuu lansopratsolin, klaritromysiinin ja lisääntibiootin yhteiskäyttöön. Tämän yhteiskäytön vaikutuksia ei ole vielä tutkittu systemaattisesti. On teoreettisesti mahdollista, että yhteisvaikutukset muiden lääkeaineiden kanssa voimistuvat, joka näkökohta tulee pitää mielessä varotoimenpiteenä. On suositeltavaa, että viikon häätohoidon aikana seurataan muiden samanaikaisesti käytettävien lääkeaineiden pitoisuutta plasmassa. Tämä koskee erityisesti sytokromi P450 -järjestelmän kautta metaboloituvia lääkeaineita.

Seuraavia yhteisvaikutuksia on havaittu tähän mennessä lansopratsolin ja joko yhden tai kahden häätohoidossa käytettävän antibiootin 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 %; 19 %:n nousu lansopratsolin hyötyosuudessa, joka nousee 32 %:iin
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-genotyyppistä. 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 näitä toimintoja suoritettaessa. (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

4.8 Haittavaikutukset

	Yleinen (>1 %)	Melko harvinainen (0,1-1 %)	Harvinainen (0,01-0,1 %)	Erittäin harvinainen (<0,01 %)
Ruoansulatuskana vanhäiriöt	pahoinvointi, ripuli, vatsakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat ja dyspepsia		kuiva suu tai kurkku, kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus	koliitti, suutulehdus ja mustakieli
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, kiertohuimaus 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 liikuntaelimistön ja sidekudosten häiriöt			lihaskivut ja nivelkivut	
Aistit			maku- ja näköhäiriöt	
Immuunijärjestelmän häiriöt				gynekomastia, galaktoria
Yleisluntoiset häiriöt	väsymys		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, lääkeliikkeen 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 parietalisoluissa H^+/K^+ ATP-aasientsyymien toimintaa. Estäminen on annoksesta riippuvainen ja palautuva, ja tämä vaikutus koskee sekä basaalista että stimuloitua mahahapon eritystä. Lansopratsoli konsentroituu parietalisoluihin ja muuttuu niiden happamassa ympäristössä aktiiviseksi, jolloin se reagoi H^+/K^+ ATP-aasientsyymien sulfhydryyliryhmän kanssa aiheuttaen entsyymien 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. Hitaiden 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. Virtsasta 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 geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa mihinkään erityiseen vaaraan ihmisillä käytettäessä.

Kahdessa rotilla tehdyissä karsinogeneesitutkimuksissa lansopratsoli aiheutti annosriippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa sekä ECL-solujen karsinoidituumoreita. Nämä muutokset on yhdistetty happoerityksen 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.

Karsinogeneesitutkimusten 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.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Täytetään kansallisesti]

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[Täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[Täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ