

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>Administrerings- sätt</u>
Finland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Tyskland	-	Lansoprazol CT-Arzneimittel 15 mg	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
			Lansoprazol CT-Arzneimittel 30 mg	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
Tyskland	-	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Tyskland	Lansoprazol-CT 15 mg Hartkapseln	15 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning
			Lansoprazol-CT 30 mg Hartkapseln	30 mg	Enterokapsel, hård	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

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

Lansoprazol CT-Arzneimittel 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. Frågorna gällde avvikelser jämfört med referensprodukterna med avseende på doseringen vid trippelbehandling för eradikering av *Helicobacter pylori*.

Eradikering av *Helicobacter pylori* och läkning av peptiskt magsår

I syfte att standardisera behandlingsregimerna för eradikering av *Helicobacter pylori* publicerades riktlinjer för behandling av *Helicobacter pylori* infektion av European *Helicobacter pylori* Study Group. I rekommendationen "The Maastricht Consensus" står det att behandlingsregimerna för eradikering av *Helicobacter pylori* skall vara enkla, väl tolererade och uppnå en eradikeringsfrekvens på mer än 80% enligt principen "med avsikt att behandla".

De behandlingsregimer som uppfyller de ovan angivna kriterierna är:

En standarddos av protonpumpshämmare två gånger dagligen och:

- metronidazol , 400 mg (tinidazol, 500 mg) två gånger dagligen, + klaritromycin, 250 mg två gånger dagligen,
- amoxicillin, 1000 mg två gånger dagligen, + klaritromycin, 500 mg två gånger dagligen (lämpligt om det är sannolikt att metronidazolresistens föreligger),
- amoxicillin, 500 mg tre gånger dagligen, + metronidazol, 400 mg tre gånger dagligen (lämpligt om det är sannolikt att klaritromycinresistens föreligger).

Eftersom ny information blev tillgänglig krävdes det en uppdatering av de ursprungliga riktlinjerna för att uppnå praktiska behandlingsriktlinjer som kan godtas inom all klinisk praxis, både inom primärvården och på expertnivå. De uppdaterade riktlinjerna fastslogs vid mötet Maastricht 2-2000 Consensus. Det poängterades att behandlingen skall ses som ett paket som tar hänsyn till förstahands- och andrahandsradikeringsbehandlingar tillsammans. Förstahandsterapien bör vara en trippelbehandling med en protonpumpshämmare eller ranitidin-vismutcitrat, kombinerat med klaritromycin (500 mg två gånger dagligen) och amoxicillin (1 g två gånger dagligen) eller metronidazol (500 mg två gånger dagligen). Metronidazol ansågs först vara ett alternativ till amoxicillin men det finns nu tendens att förbehålla metronidazol för räddningsbehandling om den första eradikeringen misslyckas. Andrahandsterapi med kvadrupelbehandling med protonpumpshämmare kombinerat med vismutsubcitrat (subsalcylat) och metronidazol och tertacyklin i minst 7 dagar har rekommenderats. Om vismut inte finns tillgängligt skall PPI-baserade trippelterapier användas. Flera på varandra följande misslyckanden skall hanteras från fall till fall.

En lägre dos av klaritromycin i kombinationen klaritromycin-metronidazol stöds av kliniska data samt av rapporten "Maastricht Consensus Report", där det står att en dos på 250 mg är tillräcklig även om den rekommenderade dosen är 500 mg. En lägre dos av klaritromycin på 250 mg i trippelkombinationsbehandlingen med amoxicillin 1000 mg stöds dock inte av rapporten "Maastricht 2-2000 Consensus Report". I en avhandling som nyligen publicerades av Bago et al i "Wiener Klinische Wochenschrift 2004" anges det att 250 mg två gånger dagligen kan vara lika effektivt som 500 mg två gånger dagligen vid eradikering av *Helicobacter pylori* hos patienter med dyspepsi, även om eradikeringsfrekvensen var något lägre. Men, i väntan på bekräftelse och på resultaten av rapporten "Maastricht 3-2005 Consensus Report", rekommenderas en dos på 500 mg klaritromycin två gånger dagligen.

ÖVERVÄGANDEN AVSEENDE NYTTORISKFÖRHÅLLET

Tillgängliga data stöder användningen av lansoprazol-amoxicillin-klaritromycin som förstahandsval vid behandling. Vid klaritromycinresistens eller behandlingsmisslyckanden, kan kombinationen lansoprazol-amoxicillin-metronidazol användas, och vid betalaktamallergi är det lämpligt med kombinationen lansoprazol-klaritromycin-metronidazol. För att undvika behandlingsmisslyckanden bör man emellertid ta hänsyn till lokala antibakteriella resistensmönster och lokala riktlinjer.

Nytta/riskförhållandet för Lansoprazol CT-Arzneimittel 15 mg, 30 mg anses vara fördelaktigt förutsatt att produktresumén innehåller lämplig information om eradikeringsbehandling mot *Helicobacter pylori*.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Med beaktande av att

- det hänskjutna ärendet avsåg en överenskommelse om ett harmoniserat doseringsschema för trippelbehandling för eradikering av *Helicobacter pylori*,
- den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av den sökande har bedömts på grundval av den dokumentation som lagts fram och den vetenskapliga diskussionen i kommittén,

förordar CHMP godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III för Lansoprazol CT-Arzneimittel och synonymer (se bilaga I).

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ, MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELETS NAMN

Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 15 mg enterokapslar, hårda

Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 30 mg enterokapslar, hårda

[Se bilaga I – fylls i lokalt]

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 15 respektive 30 mg lansoprazol.

Innehåller även sackaros (socker).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

15 mg kapsel: Ogenomskinlig, gul, hård gelatinkapsel innehållande pelletar med enterodragering

30 mg kapsel: Ogenomskinlig, gul, hård gelatinkapsel, innehållande pelletar med enterodragering

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

- Behandling av duodenal- och ventrikelsår bekräftat med endoskopi eller röntgen
- Behandling av refluxesofagit
- Underhållsbehandling av refluxesofagit
- Zollinger-Ellisons syndrom
- Eradikation av *Helicobacter pylori* tillsammans med lämplig antibiotikabehandling samt behandling för att förhindra återfall till patienter med *H. pylori* förknippade sår

4.2 Dosering och administreringsätt

Duodenalsår:

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång dagligen i 2 veckor. Hos patienter vars sår inte har läkt helt inom denna tid rekommenderas fortsatt behandling i ytterligare två veckor med samma dos.

Ventrikelsår:

Den rekommenderade dosen är 30 mg en gång dagligen i 4 veckor. Såret läker normalt inom 4 veckor men om det inte har läkt helt inom denna tid, rekommenderas fortsatt behandling i ytterligare fyra veckor med samma dos.

Refluxesofagit:

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

Underhållsbehandling av refluxesofagit för att undvika återfall:

15 mg dagligen. Dosen kan vid behov höjas till 30 mg dagligen.

Helicobacter pylori eradikation:

Rekommenderad dos är 30 mg lansoprazol 2 gånger dagligen under en vecka i kombination med en av följande alternativ:

- a) 1 g amoxicillin två gånger dagligen + 500 mg klaritromycin två gånger dagligen
- b) 250mg klaritromycin två gånger dagligen + 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen
- c) 1 g amoxicillin två gånger dagligen + 400-500 mg metronidazol två gånger dagligen

Lokala riktlinjer angående bakterieresistens samt lämplig användning av antibakteriella medel bör följas.

Zollinger-Ellisons syndrom:

Den rekommenderade startdosen är 60 mg en gång dagligen. Dosen skall anpassas individuellt och behandlingen skall pågå så länge som det är nödvändigt. Doseringar upp till 180 mg dagligen har använts. Om den nödvändiga dagliga dosen överskrider 120 mg, skall den ges uppdelat på två doser.

Nedsatt lever- och njurfunktion:

Dosjusteringar är inte nödvändigt för patienter med nedsatt njurfunktion. Den normala dagsdosen på 30 mg skall dock inte överskridas. Försiktighet skall iakttas 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.

Barn:

Lansoprazol rekommenderas inte till barn eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts hos barn.

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 förlångsamar och minskar absorptionen av lansoprazol. Detta läkemedel har bäst effekt när det tas på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne.

4.4 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 till patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

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.

Om synrubbningar uppstår under långvarig användning (>1 år), skall behandlingen omedelbart avbrytas och en oftalmolog konsulteras.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel associerade med cytokrom P450

Eftersom lansoprazol metaboliseras via ett enzymesystem 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 iakttas 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 inrespektive utsättande av samtidig behandling med lansoprazol.

Karbamazepin

Försiktighet bör iakttas 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 iakttas vid kombination av de två läkemedlen.

Kliniskt signifikanta interaktioner mellan lansoprazol och diazepam har inte påvisats. 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 iakttas vid kombination av lansoprazol och läkemedel som har ett smalt terapeutiskt index, eftersom lansoprazols effekt på metabolismen av andra läkemedel inte har undersökts fullständigt.

Vid behandling av *Helicobacter pylori*-infektion måste lansoprazol kombineras med två antibiotikum som administreras samtidigt. Samverkan av kombinationsbehandlingen har ännu inte undersökts systematiskt. Ur teoretisk synvinkel bör risken för ökade interaktioner med andra läkemedel och substanser beaktas. Kontroll av serumkoncentrationen av andra läkemedel som intas under den veckolånga eradikationskuren rekommenderas därför. Detta gäller i synnerhet för aktiva substanser som metaboliseras via cytochrom P450-systemet.

Hittills har följande interaktioner konstaterats mellan lansoprazol och en eller två antibiotika som används vid eradikationsterapi:

Samtidigt administrerade läkemedel	Dos och duration av samtidig administrering	<u>Effekt*</u>
lansoprazol + klaritromycin	30 mg + 500 mg 3 gånger daglig i 5 dagar	Höjer plasmahalterna av en klaritromycinmetabolit med 16%; ökar lansoprazols biotillgänglighet med 19–32%
lansoprazol + amoxicillin	30 mg + 1000 mg 3 gånger daglig i 5 dagar	Bromsar upptaget av amoxicillin

lansoprazol + metronidazol	Ännu inte undersökt	
lansoprazol + klaritromycin + amoxicillin	30 mg + 500 mg + 1000 mg två gånger daglig 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 bröstmjolk. 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

Lansoprazol har mindre eller måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar har observerats vid behandling med lansoprazol. med följande frekvenser: Vanliga (>1/100, <1/10), mindre vanliga (>1/1,000, <1/100), sällsynta (>1/10,000, <1/1,000), mycket sällsynta (<1/10,000) inklusive enstaka rapporter.

	Vanliga (1/100, <1/10)	Mindre vanliga (>1/1000, 1/100)	Sällsynta (>1/10000, <1/1000)	Mycket sällsynta (<1/10000)
Mag-tarmkanalen	Kräkningar illamående, diarré, magsmärtor, förstoppning, flatulens och dyspepsi.	Torr mun eller hals och anorexi.	Pankreatit, kandidos i esofagus och glossit.	Kolit, stomatit och svart tunga.
Hud och subkutan vävnad	Eksem, urtikaria och klåda.		Erythema multiforme, petekier, håravfall, hyperhidros, purpura.	Stevens- Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk och yrsel.		Depression, hallucinationer, kon- fusion, sömnlöshet, sömnighet, dåsighet, svindel, tremor och parestesi och rastlöshet.	

Lever och gallvägar		Förhöjda halter av leverenzym.	Hepatit, ikterus.	
Njurar och urinvägar			Interstinell nefrit	
Blodet och lymfsystemet			Trombocytopeni, eosinofili, pancytopeni, anemi och leukopeni.	agranulocytos
Hjärtat			Palpitation och bröstsmärtor	
Blodkärl			Perifert ödem	
Muskulo-skeletala systemet och bindväv			Muskel- och ledsmärta.	
Sinnesorgan		Smak-förändringar.	Synrubbningar.	
Endokrina systemet				Gynekomasti och galaktorrhé.
Allmänna symtom	Trötthet		Angioödem, bronkkonstriktion, feber.	Anafylaktisk chock, impotens och allmän obehagskänsla.
Under-sökningar				Förhöjda halter av kolesterol och triglycerider.

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

4.9 Överdoser

Effekterna av överdosering med lansoprazol hos människa är inte kända (även om den akuta toxiciteten troligen 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.

Möjliga symptom på överdosering kan förväntas att vara liknande de biverkningar som anges i avsnitt 4.8.

Lansoprazol elimineras inte i betydande grad vid hemodialys. Vi 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 eliminering:

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 plasma-koncentration inte relaterad till hämningen av magsyrasekretionen. Lansoprazol metaboliseras huvudsakligen i levern. Tre metaboliter har identifierats i plasma: sulfonmetaboliten, 5-hydroxylansoprazol 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-hydroxi-lansoprazol. 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 säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, genotoxicitet och reproduktionstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

I två karcinogenitetsstudier på råttor sågs dosrelaterad hyperplasi av ECL celler och karcinoider i magsäcken associerade med hypergastrinemi pga hämning av syrasekretionen. Även intestinal metaplasia sågs liksom Leydigcellhyperplasi och benigna Leydigcelltumörer. Efter 18 månaders behandling observerades retinaatrofi. Retinaatrofi har ej setts hos apor, hundar eller möss.

I karcinogenitetsstudier på mus sågs dosrelaterad hyperplasi i ECL celler i magsäcken samt levertumörer och adenom i testiklarna.

Den kliniska relevansen av dessa fynd är oklar.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kärna av socker (sackaros och majsstärkelse)

Natriumlaurilsulfat

Meglumin

Mannitol

Hypromellos

Makrogol

Talk

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

Metakrylsyra-Etylakrylsampolymer, 1:1, Dispersion 30 %

Kapselskal

Gelatin

Titandioxid E171

Kinolingult (E104) – endast i 15 mg kapslarna

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid höst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

<Fylls i nationellt>

Al/Al (OPA/Al/PVC/Al/PET) -blister

7, 10, 10x1, 14, 14x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 56, 56x1, 60, 98, 98x1, 100, 100x1 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH

Graf-arco-Strasse 3

D-89079 Ulm

Tyskland

<Fylls i nationellt>

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Fylls i nationellt>

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

<Fylls i nationellt>

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

<Fylls i nationellt>

MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ <YTTRE FÖRPACKNINGEN> OCH PÅ
<INNERFÖRPACKNINGEN>**

{YTTERKARTONG}

1. LÄKEMEDELTS NAMN

<Fylls i nationellt>

< Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 15 mg enterokapslar, hårda>

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 15 mg lansoprazol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros (socker)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

<Fylls i nationellt>

7 enterokapslar, hård

14 enterokapslar, hård

28 enterokapslar, hård

56 enterokapslar, hård

98 enterokapslar, hård

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oralt bruk.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

<Fylls i nationellt>

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89070 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Fylls i nationellt>

EU/0/00/000/000

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

<Fylls i nationellt>

<Receptbelagt läkemedel.>

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

<Fylls i nationellt>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{BLISTER}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Fylls i nationellt>

< Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 15 mg enterokapslar, hårda>

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Fylls i nationellt>

ratiopharm GmbH
D-89070 Ulm
Tyskland

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ <YTTRE FÖRPACKNINGEN> OCH PÅ
<INNERFÖRPACKNINGEN>**

{YTTERKARTONG}

1. LÄKEMEDELST NAMN

<Fylls i nationellt>

< Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 30 mg enterokapslar, hårda>

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje kapsel innehåller 30 mg lansoprazol

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros (socker)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

<Fylls i nationellt>

7 enterokapslar, hård
14 enterokapslar, hård
28 enterokapslar, hård
56 enterokapslar, hård
98 enterokapslar, hård

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oralt bruk.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

<Fylls i nationellt>

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89070 Ulm
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

<Fylls i nationellt>

EU/0/00/000/000

13. BATCHNUMMER

LOT

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

<Fylls i nationellt>

<Receptbelagt läkemedel.>

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

<Fylls i nationellt>

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{BLISTER}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

<Fylls i nationellt>

< Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 30 mg enterokapslar, hårda>

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
D-89070 Ulm
Tyskland

<Fylls i nationellt>

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

LOT

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 15 mg enterokapslar, hårda Lansoprazol

[se Annex I- Fylls i nationellt]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotek.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Lansoprazol-CT är och vad det används för
2. Att tänka på innan du tar Lansoprazol-CT
3. Hur du tar Lansoprazol-CT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lansoprazol-CT ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LANSOPRAZOL-CT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Lansoprazol-CT är ett läkemedel som minskar produktionen av magsyra i magsäcken (protonpumpshämmare).

Lansoprazol-CT används för:

- behandling av sår i tolvfingertarmen och magsår (vilka har diagnostiserats med hjälp av gastroskopi eller röntgen).
- behandling av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra upp i matstrupen (refluxesofagit).
- långtidsbehandling för att förebygga återfall av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra.
- tillsammans med lämpliga antibiotika vid behandling av sår i magen och tolvfingertarmen orsakade av bakterien *Helicobacter pylori* (eradikationsbehandling) och för att förebygga återfall av sår hos patienter med sår i magen och tarmarna förknippade med bakterien *Helicobacter pylori*.
- behandling av Zollinger-Ellisons syndrom (sårbildning i magen och tolvfingertarmen på grund av ökad produktion av ett hormon som utsöndrar magsyra, som orsakas av en viss typ av tumör).

2. INNAN DU TAR LANSOPRAZOL-CT

Ta inte Lansoprazol-CT

- om du är allergisk (överkänslig) mot lansoprazol eller något av de övriga innehållsämnen i Lansoprazol-CT.

Var särskilt försiktig med Lansoprazol-CT

- om du har nedsatt leverfunktion (se avsnitt "3. Hur du tar Lansoprazol-CT").

- om du använder Lansoprazol-CT samtidigt med antibiotika för att bli av med *Helicobacter pylori*, ska du även läsa noggrant bipacksedlarna för dessa antibiotika.
- om du använder Lansoprazol-CT längre än 1 år, bör du genomgå regelbundna kontroller och läkaren bör noggrant överväga för- och nackdelarna.
- om du upplever några problem med synförmågan efter långvarig användning (längre än 1 år), ska behandlingen med Lansoprazol-CT omedelbart avbrytas och ögonläkare kontaktas.
- Före behandling med Lansoprazol-CT
 - ska diagnosen av sår i tolvfingertarmen och magen och matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra bekräftas med hjälp av gastroskopi eller andra diagnostiska medel (t.ex. röntgen med kontrastmedel).
 - magsår med Lansoprazol-CT, elakartad magtumör ska uteslutas. Intaget av Lansoprazol-CT kan dölja symtomen av en tumör och fördröja diagnostiseringen av tumören.

Lansoprazol minskar syrainnehållet i magen. Detta kan leda till ökat antal av de naturliga bakterier som finns i mag-tarmkanalen. Behandlingen med Lansoprazol-CT leder därför till en något förhöjd risk för infektioner i mag-tarmkanalen, t.ex. på grund av salmonella och *Campylobacter*.

Barn

Lansoprazol-CT bör inte användas till barn, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna patientgrupp.

Äldre patienter

Lansoprazol utsöndras långsammare hos äldre patienter och det kan därför vara nödvändig med dosjustering. En daglig dos på 30 mg ska inte överskridas.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Eftersom lansoprazol huvudsakligen bryts ned av vissa enzymer i levern, är interaktioner med andra läkemedel som bryts ned av samma enzymer möjliga.

Effekten av Lansoprazol-CT kan påverkas av följande läkemedel eller läkemedelsgrupper

Fluvoxamin (ett läkemedel för behandling av depression), ketokonazol och itraconazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner), proteashämmare (substanser för behandling av AIDS-viruset) och makrolider (vissa typer av antibiotika) kan påtagligt höja koncentrationen av lansoprazol i blodet och på så sätt förstärka effekten av Lansoprazol-CT.

Effekten av de följande läkemedlen eller läkemedelsgrupperna kan påverkas av Lansoprazol-CT om de används samtidigt

Ketokonazol och itraconazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner).

Kombinationen av lansoprazol och ketokonazol eller itraconazol ska undvikas, eftersom intaget av Lansoprazol-CT minskar mängden magsyra och därmed kan försämra upptaget av ketokonazol och itraconazol i blodet, vilket leder till en för låg dos av dessa läkemedel.

Digoxin (hjärtglykosid)

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan orsaka en ökning i plasmakoncentrationerna av digoxin. Plasmanivåerna av digoxin ska därför kontrolleras hos patienter som behandlas med digoxin och en dosanpassning av digoxin ska göras vid behov.

Takrolimus (ett läkemedel som används för att förebygga avstötning av ett transplantat)

Samtidig användning av lansoprazol orsakar en ökning i plasmakoncentrationerna av takrolimus. Plasmakoncentrationerna av takrolimus ska därför kontrolleras vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol.

Karbamazepin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall)

Försiktighet ska iakttas om karbamazepin och lansoprazol används samtidigt. Denna kombination av läkemedel kan orsaka en ökning i koncentrationerna av karbamazepin och en minskning i koncentrationerna av lansoprazol.

Fenytoin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall och rytmrubbningar i hjärtat)

Om samtidig användning av lansoprazol förekommer kan en dosminskning av fenytoin vara nödvändig. Kontroll av plasmakoncentrationerna av fenytoin rekommenderas vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol.

Warfarin (ett blodtunnande läkemedel)

Försiktighet ska iakttas vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol och tätare kontroller rekommenderas.

Teofyllin (astmamedicin)

Lansoprazol minskar koncentrationen av teofyllin. Försiktighet ska iakttas om dessa två läkemedel administreras samtidigt.

Hittills har inga kliniskt signifikanta interaktioner påvisats mellan lansoprazol och diazepam.

Lansoprazol ska intas minst 1 timme före eller efter intag av syraneutraliserande medel och sukralfat.

Försiktighet ska iakttas om lansoprazol kombineras med potenta läkemedel, eftersom lansoprazols effekter på andra läkemedel inte ännu har undersökts fullständigt.

Effekten av en samtidig administrering av lansoprazol och olika antibiotika (speciellt klaritromycin) har inte systematiskt undersökts. Ökade interaktioner med andra läkemedel är sannolika. Kontroller av plasmanivåerna av andra läkemedel som administreras samtidig med lansoprazol och antibiotika rekommenderas därför.

Interaktioner har observerats när lansoprazol kombinerats med antibiotika såsom klaritromycin och amoxicillin och i kombination med alla dessa tre läkemedel. De påverkar upptag, biotillgänglighet, nedbrytningen och utsöndring av dessa läkemedel. Effekten av klaritromycin på lansoprazol förstärks om patienten är en så kallad långsam metaboliserare.

Intag av Lansoprazol-CT med mat och dryck

Det rekommenderas att du tar Lansoprazol-CT före måltid, eftersom ett samtidigt intag av mat minskar upptaget av lansoprazol.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Användning av Lansoprazol-CT rekommenderas inte under graviditet.

Den begränsade erfarenhet som hittills finns från användningen av lansoprazol till gravida kvinnor tyder inte på några biverkningar hos det födda barnet eller själva graviditeten.

Du ska undvika amning under användningen av Lansoprazol-CT, eftersom erfarenheten är begränsad av användning av lansoprazol i samband med amning. Djurstudierna tyder på att lansoprazol utsöndras i bröstmjölken.

När man beslutar om amningen eller behandlingen med Lansoprazol-CT ska fortsättas eller avbrytas ska fördelarna av amningen för barnet och fördelarna av behandlingen med Lansoprazol-CT för modern övervägas.

Körförmåga och användning av maskiner

Under behandlingen med Lansoprazol-CT kan biverkningar såsom yrsel och trötthet uppträda (se avsnitt "4. Eventuella biverkningar"). Under sådana omständigheter kan reaktions- och omdömesförmågan försämrats, så att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats.

Viktig information om några innehållsämnen i Lansoprazol-CT

Detta läkemedel innehåller sackaros. Rådfråga din läkare innan du tar Lansoprazol-CT om du vet att du inte tål vissa sockerarter.

3. HUR DU TAR LANSOPRAZOL-CT

Ta alltid Lansoprazol-CT enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Kapslarna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Kapslarna kan öppnas men minitabletterna inuti får inte tuggas eller krossas. Lansoprazol-CT bör tas på tom mage (före en måltid).

Vanlig dos är:

Behandling av sår i tolvfingertarmen

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 2 veckor. Om behandlingsperioden på två veckor inte är tillräcklig för sår läkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 2 veckor med samma dos.

Behandling av magsår

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 4 veckor. Magsår läker i regel inom 4 veckor. Om behandlingsperioden på fyra veckor inte är tillräcklig för sår läkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 4 veckor med samma dos.

Behandling av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 4 veckor. Om behandlingsperioden på fyra veckor inte är tillräcklig för att sår läkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 4 veckor med samma dos.

Förebyggande av återfall av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra

Den rekommenderade dosen är 1 kapsel en gång dagligen (motsvarar 15 mg lansoprazol). Vid behov kan dosen höjas till 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol).

För att bli av med bakterien *Helicobacter pylori*

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar två gånger dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol två gånger dagligen) i en vecka kombination med ett av följande alternativ:

- a) Amoxicillin 1 g två gånger dagligen + klaritromycin 500 mg två gånger dagligen.
- b) Klaritromycin 250 mg två gånger dagligen + metronidazol 400 till 500 mg två gånger dagligen
- c) Anoxicillin 1 g två gånger dagligen + metronidazol 400 till 500 mg två gånger dagligen

Läs bipacksedeln för de antibakteriella medlen för ytterligare information.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Dosen anpassas till varje enskild patient och behandlingen ska pågå så länge som det är nödvändigt. Behandlingen övervakas av specialistläkare.

Den rekommenderade startdoseringen är 4 kapslar en gång dagligen (motsvarar 60 mg lansoprazol). Doseringar upp till 180 mg dagligen är möjliga.

Vid doseringar över 120 mg dagligen ska dosen ges i 2 uppdelade doser (var tolfte timme).

Observera:

För de indikationer där en daglig dos på över 15 mg lansoprazol har ordinerats finns även hårda enterokapslar innehållande 30 mg lansoprazol tillgängliga.

Dosering för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosjusteringar är inte nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion. En daglig dos på 30 mg lansoprazol ska dock inte överskridas.

Till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ska en daglig dos på 30 mg lansoprazol inte överskridas.

Till patienter med måttigt nedsatt leverfunktion ska en daglig dos på 15 mg lansoprazol inte överskridas.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska inte ta Lansoprazol-CT, och inte heller ges kombinationsbehandling med klaritromycin.

Om du upplever att effekten av Lansoprazol-CT är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Lansoprazol-CT

Läkare ska alltid kontaktas.

Effekterna av en överdosering med lansoprazol hos människa är inte kända. Dagliga doser på 180 mg tolererades utan några märkbara biverkningar. Biverkningarna som räknats upp i avsnitt 4 kan förstärkas.

Om du har glömt att ta Lansoprazol-CT

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Lansoprazol-CT

Om du tar en för låg dos, om du tar ditt läkemedel oregelbundet eller om du avslutar din behandling för tidigt kan detta leda till att behandlingen inte får avsedd effekt eller orsaka återfall som är svårare att behandla. Följ därför läkarens ordination.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Lansoprazol-CT orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De följande data om frekvens används vid utvärderingen av biverkningar:

Mycket vanliga	fler än 1 av 10 behandlade patienter
Vanliga	färre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter
Mindre vanliga	färre än 1 av 100, men fler än 1 av 1 000 behandlade patienter
Sällsynt	färre än 1 av 1 000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter
Mycket sällsynta	färre än 1 av 10 000 behandlade patienter, inklusive enskilda rapporter

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor, förstoppning, gasbesvär (ibland tillsammans med magsmärtor), smärtor i övre delen av buken.

Mindre vanliga: torr mun eller hals, aptitlöshet.

Sällsynta: svampinfektioner i matstrupen, bukspottkörtelinflammation, tunginflammation.

Mycket sällsynta: tjocktarmsinflammation, inflammation i munnens slemhinna, svart missfärgning av tungan.

Hud och bindväv

Vanliga: hudutslag, nässelutslag, klåda.
Sällsynta: hudblödning (punktformig kapillärblödning och inflammerad, huvudsakligen symmetrisk hudblödning), håravfall, överdriven svettning, kärlinflammation med hudförändringar (erythema multiforme).
Mycket sällsynta: kartliknande utslag på slemhinnorna/huden (Stevens-Johnsons syndrom), svår hudskada (toxisk epidermal nekrolys).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel
Sällsynta: rastlöshet, dåsighet, sömnstörningar, svindel, depression, hallucinationer, förvirring, yrsel, darrning, obehag.

Lever och gallblåsa

Mindre vanliga: förändringar i leverenzymvärdena.
Sällsynta: leverinflammation, gulsot

Njurar och urinvägar

Sällsynta: njurinflammation (interstinell nefrit)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: förändringar i blodbildningen med ett minskat antal blodplättar, ett ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), nedsatt produktion av alla blodkroppar, anemi eller ett minskat antal vita blodkroppar.
Mycket sällsynta: allvarlig minskning av antalet av vissa vita blodkroppar (agranulocytos).

Hjärtat

Sällsynta: hjärklappningar, bröstsmärta

Blodkärl

Sällsynta: vätskeansamling huvudsakligen i benen (ödem)

Muskuloskeletala systemet, bindväv och skelettet

Sällsynta: muskel- och ledsmärta

Sinnesorgan

Mindre vanliga: smakförändringar
Sällsynta: synrubbningar

Hormonella symtom

Mycket sällsynta: förstoring av bröstkörtlarna hos män, mjölkaktig utsöndring från bröstkörteln.

Allmänna symtom

Vanliga: trötthet
Sällsynta: feber, sammandragning av luftvägarna, vävnadssvullnad (angioödem).
Mycket sällsynta: allergisk chock, impotens, sjukdomskänsla.

Undersökningar

Mycket sällsynta: förhöjda kolesterol- och blodfettvärden.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR LANSOPRAZOL-CT SKA FÖRVARAS

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd Lansoprazol-CT före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

<Fylls i nationellt>

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lansoprazol. Varje enterokapsel innehåller 15 mg lansoprazol.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselns innehåll: Kärna av socker (sackaros och majsstärkelse), natriumlaurilsulfat, meglumin, mannitol, hypromellos, makrogol, talk, polysorbat 80, titandioxid (E 171), metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %.
Kapselns skal: Gelatin, titandioxid (E 171), kinolingult (E 104).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enterokapsel, hård (enterokapsel)
Ogenomskinlig guldfärgad hatt och kropp.

Enterokapslarna tillhandahålls i blisterförpackningar som innehåller 7, 14, 28, 56 eller 98 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Tyskland

Tillverkare:
LICONSA, Liberación Controlada de Sustancias Activas, S.A.
Avda. Miralcampo, Nº 7, Polígono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spanien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Denna bipacksedel godkändes senast den

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Lansoprazol-CT samt förknippade namn (se Annex I) 30 mg enterokapslar, hårda Lansoprazol

[se Annex I- Fylls i nationellt]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotek.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Lansoprazol-CT är och vad det används för
2. Att tänka på innan du tar Lansoprazol-CT
3. Hur du tar Lansoprazol-CT
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lansoprazol-CT ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD LANSOPRAZOL-CT ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Lansoprazol-CT är ett läkemedel som minskar produktionen av magsyra i magsäcken (protonpumpshämmare).

Lansoprazol-CT används för:

- behandling av sår i tolvfingertarmen och magsår (vilka har diagnostiserats med hjälp av gastroskopi eller röntgen).
- behandling av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra upp i matstrupen (refluxesofagit).
- långtidsbehandling för att förebygga återfall av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra.
- tillsammans med lämpliga antibiotika vid behandling av sår i magen och tolvfingertarmen orsakade av bakterien *Helicobacter pylori* (eradikationsbehandling) och för att förebygga återfall av sår hos patienter med sår i magen och tarmarna förknippade med bakterien *Helicobacter pylori*.
- behandling av Zollinger-Ellisons syndrom (sårbildning i magen och tolvfingertarmen på grund av ökad produktion av ett hormon som utsöndrar magsyra, som orsakas av en viss typ av tumör).

2. INNAN DU TAR LANSOPRAZOL-CT

Ta inte Lansoprazol-CT

- om du är allergisk (överkänslig) mot lansoprazol eller något av de övriga innehållsämnen i Lansoprazol-CT.

Var särskilt försiktig med Lansoprazol-CT

- om du har nedsatt leverfunktion (se avsnitt "3. Hur du tar Lansoprazol-CT").

- om du använder Lansoprazol-CT samtidigt med antibiotika för att bli av med *Helicobacter pylori*, ska du även läsa noggrant bipacksedlarna för dessa antibiotika.
- om du använder Lansoprazol-CT längre än 1 år, bör du genomgå regelbundna kontroller och läkaren bör noggrant överväga för- och nackdelarna.
- om du upplever några problem med synförmågan efter långvarig användning (längre än 1 år), ska behandlingen med Lansoprazol-CT omedelbart avbrytas och ögonläkare kontaktas.
- Före behandling med Lansoprazol-CT
 - ska diagnosen av sår i tolvfingertarmen och magen och matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra bekräftas med hjälp av gastroskopi eller andra diagnostiska medel (t.ex. röntgen med kontrastmedel).
 - magsår med Lansoprazol-CT, elakartad magtumör ska uteslutas. Intaget av Lansoprazol-CT kan dölja symtomen av en tumör och fördröja diagnostiseringen av tumören.

Lansoprazol minskar syrainnehållet i magen. Detta kan leda till ökat antal av de naturliga bakterier som finns i mag-tarmkanalen. Behandlingen med Lansoprazol-CT leder därför till en något förhöjd risk för infektioner i mag-tarmkanalen, t.ex. på grund av salmonella och *Campylobacter*.

Barn

Lansoprazol-CT bör inte användas till barn, eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna patientgrupp.

Äldre patienter

Lansoprazol utsöndras långsammare hos äldre patienter och det kan därför vara nödvändig med dosjustering. En daglig dos på 30 mg ska inte överskridas.

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotek om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, även receptfria sådana.

Eftersom lansoprazol huvudsakligen bryts ned av vissa enzymer i levern, är interaktioner med andra läkemedel som bryts ned av samma enzymer möjliga.

Effekten av Lansoprazol-CT kan påverkas av följande läkemedel eller läkemedelsgrupper

Fluvoxamin (ett läkemedel för behandling av depression), ketokonazol och itraconazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner), proteashämmare (substanser för behandling av AIDS-viruset) och makrolider (vissa typer av antibiotika) kan påtagligt höja koncentrationen av lansoprazol i blodet och på så sätt förstärka effekten av Lansoprazol-CT.

Effekten av de följande läkemedlen eller läkemedelsgrupperna kan påverkas av Lansoprazol-CT om de används samtidigt

Ketokonazol och itraconazol (läkemedel för behandling av svampinfektioner).

Kombinationen av lansoprazol och ketokonazol eller itraconazol ska undvikas, eftersom intaget av Lansoprazol-CT minskar mängden magsyra och därmed kan försämra upptaget av ketokonazol och itraconazol i blodet, vilket leder till en för låg dos av dessa läkemedel.

Digoxin (hjärtglykosid)

Samtidig administrering av lansoprazol och digoxin kan orsaka en ökning i plasmakoncentrationerna av digoxin. Plasmanivåerna av digoxin ska därför kontrolleras hos patienter som behandlas med digoxin och en dosanpassning av digoxin ska göras vid behov.

Takrolimus (ett läkemedel som används för att förebygga avstötning av ett transplantat)

Samtidig användning av lansoprazol orsakar en ökning i plasmakoncentrationerna av takrolimus. Plasmakoncentrationerna av takrolimus ska därför kontrolleras vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol.

Karbamazepin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall)

Försiktighet ska iakttas om karbamazepin och lansoprazol används samtidigt. Denna kombination av läkemedel kan orsaka en ökning i koncentrationerna av karbamazepin och en minskning i koncentrationerna av lansoprazol.

Fenytoin (ett läkemedel som används vid behandling av krampanfall och rytmrubbningar i hjärtat)

Om samtidig användning av lansoprazol förekommer kan en dosminskning av fenytoin vara nödvändig. Kontroll av plasmakoncentrationerna av fenytoin rekommenderas vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol.

Warfarin (ett blodtunnande läkemedel)

Försiktighet ska iakttas vid in- och utsättning av samtidig behandling med lansoprazol och tätare kontroller rekommenderas.

Teofyllin (astmamedicin)

Lansoprazol minskar koncentrationen av teofyllin. Försiktighet ska iakttas om dessa två läkemedel administreras samtidigt.

Hittills har inga kliniskt signifikanta interaktioner påvisats mellan lansoprazol och diazepam.

Lansoprazol ska intas minst 1 timme före eller efter intag av syraneutraliserande medel och sukralfat.

Försiktighet ska iakttas om lansoprazol kombineras med potenta läkemedel, eftersom lansoprazols effekter på andra läkemedel inte ännu har undersökts fullständigt.

Effekten av en samtidig administrering av lansoprazol och olika antibiotika (speciellt klaritromycin) har inte systematiskt undersökts. Ökade interaktioner med andra läkemedel är sannolika. Kontroller av plasmanivåerna av andra läkemedel som administreras samtidig med lansoprazol och antibiotika rekommenderas därför.

Interaktioner har observerats när lansoprazol kombinerats med antibiotika såsom klaritromycin och amoxicillin och i kombination med alla dessa tre läkemedel. De påverkar upptag, biotillgänglighet, nedbrytningen och utsöndring av dessa läkemedel. Effekten av klaritromycin på lansoprazol förstärks om patienten är en så kallad långsam metaboliserare.

Intag av Lansoprazol-CT med mat och dryck

Det rekommenderas att du tar Lansoprazol-CT före måltid, eftersom ett samtidigt intag av mat minskar upptaget av lansoprazol.

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotek innan du tar något läkemedel.

Användning av Lansoprazol-CT rekommenderas inte under graviditet.

Den begränsade erfarenhet som hittills finns från användningen av lansoprazol till gravida kvinnor tyder inte på några biverkningar hos det födda barnet eller själva graviditeten.

Du ska undvika amning under användningen av Lansoprazol-CT, eftersom erfarenheten är begränsad av användning av lansoprazol i samband med amning. Djurstudierna tyder på att lansoprazol utsöndras i bröstmjölken.

När man beslutar om amningen eller behandlingen med Lansoprazol-CT ska fortsättas eller avbrytas ska fördelarna av amningen för barnet och fördelarna av behandlingen med Lansoprazol-CT för modern övervägas.

Körförmåga och användning av maskiner

Under behandlingen med Lansoprazol-CT kan biverkningar såsom yrsel och trötthet uppträda (se avsnitt "4. Eventuella biverkningar"). Under sådana omständigheter kan reaktions- och omdömesförmågan försämrats, så att förmågan att framföra fordon och använda maskiner försämrats.

Viktig information om några innehållsämnen i Lansoprazol-CT

Detta läkemedel innehåller sackaros. Rådfråga din läkare innan du tar Lansoprazol-CT om du vet att du inte tål vissa sockerarter.

3. HUR DU TAR LANSOPRAZOL-CT

Ta alltid Lansoprazol-CT enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotek om du är osäker.

Kapslarna ska sväljas hela med en tillräcklig mängd vätska (t.ex. ett glas vatten). Kapslarna kan öppnas men minitabletterna inuti får inte tuggas eller krossas. Lansoprazol-CT bör tas på tom mage (före en måltid).

Vanlig dos är:

Behandling av sår i tolvfingertarmen

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 2 veckor. Om behandlingsperioden på två veckor inte är tillräcklig för sårsläkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 2 veckor med samma dos.

Behandling av magsår

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 4 veckor. Magsår läker i regel inom 4 veckor. Om behandlingsperioden på fyra veckor inte är tillräcklig för sårsläkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 4 veckor med samma dos.

Behandling av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol) i 4 veckor. Om behandlingsperioden på fyra veckor inte är tillräcklig för att sårsläkning, kan behandlingen fortsätta i ytterligare 4 veckor med samma dos.

Förebyggande av återfall av matstrupsinflammation som orsakas av återflöde av magsyra

Den rekommenderade dosen är 1 kapsel en gång dagligen (motsvarar 15 mg lansoprazol). Vid behov kan dosen höjas till 2 kapslar en gång dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol).

För att bli av med bakterien *Helicobacter pylori*

Den rekommenderade dosen är 2 kapslar två gånger dagligen (motsvarar 30 mg lansoprazol två gånger dagligen) i en vecka kombination med ett av följande alternativ:

- d) Amoxicillin 1 g två gånger dagligen + klaritromycin 500 mg två gånger dagligen.
- e) Klaritromycin 250 mg två gånger dagligen + metronidazol 400 till 500 mg två gånger dagligen
- f) Anoxicillin 1 g två gånger dagligen + metronidazol 400 till 500 mg två gånger dagligen

Läs bipacksedeln för de antibakteriella medlen för ytterligare information.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Dosen anpassas till varje enskild patient och behandlingen ska pågå så länge som det är nödvändigt. Behandlingen övervakas av specialistläkare.

Den rekommenderade startdoseringen är 4 kapslar en gång dagligen (motsvarar 60 mg lansoprazol). Doseringar upp till 180 mg dagligen är möjliga.

Vid doseringar över 120 mg dagligen ska dosen ges i 2 uppdelade doser (var tolfte timme).

Observera:

För de indikationer där en daglig dos på över 15 mg lansoprazol har ordinerats finns även hårda enterokapslar innehållande 30 mg lansoprazol tillgängliga.

Dosering för patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion

Dosjusteringar är inte nödvändiga för patienter med nedsatt njurfunktion. En daglig dos på 30 mg lansoprazol ska dock inte överskridas.

Till patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion ska en daglig dos på 30 mg lansoprazol inte överskridas.

Till patienter med måttigt nedsatt leverfunktion ska en daglig dos på 15 mg lansoprazol inte överskridas.

Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion ska inte ta Lansoprazol-CT, och inte heller ges kombinationsbehandling med klaritromycin.

Om du upplever att effekten av Lansoprazol-CT är för stark eller för svag vänd dig till din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Lansoprazol-CT

Läkare ska alltid kontaktas.

Effekterna av en överdosering med lansoprazol hos människa är inte kända. Dagliga doser på 180 mg tolererades utan några märkbara biverkningar. Biverkningarna som räknats upp i avsnitt 4 kan förstärkas.

Om du har glömt att ta Lansoprazol-CT

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Lansoprazol-CT

Om du tar en för låg dos, om du tar ditt läkemedel oregelbundet eller om du avslutar din behandling för tidigt kan detta leda till att behandlingen inte får avsedd effekt eller orsaka återfall som är svårare att behandla. Följ därför läkarens ordination.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotek.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan Lansoprazol-CT orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De följande data om frekvens används vid utvärderingen av biverkningar:

Mycket vanliga	fler än 1 av 10 behandlade patienter
Vanliga	färre än 1 av 10, men fler än 1 av 100 behandlade patienter
Mindre vanliga	färre än 1 av 100, men fler än 1 av 1 000 behandlade patienter
Sällsynt	färre än 1 av 1 000, men fler än 1 av 10 000 behandlade patienter
Mycket sällsynta	färre än 1 av 10 000 behandlade patienter, inklusive enskilda rapporter

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, kräkningar, diarré, magsmärtor, förstoppning, gasbesvär (ibland tillsammans med magsmärtor), smärtor i övre delen av buken.

Mindre vanliga: torr mun eller hals, aptitlöshet.

Sällsynta: svampinfektioner i matstrupen, bukspottkörtelinflammation, tunginflammation.

Mycket sällsynta: tjocktarmsinflammation, inflammation i munnens slemhinna, svart missfärgning av tungan.

Hud och bindväv

Vanliga: hudutslag, nässelutslag, klåda.
Sällsynta: hudblödning (punktformig kapillärblödning och inflammerad, huvudsakligen symmetrisk hudblödning), håravfall, överdriven svettning, kärlinflammation med hudförändringar (erythema multiforme).
Mycket sällsynta: kartliknande utslag på slemhinnorna/huden (Stevens-Johnsons syndrom), svår hudskada (toxisk epidermal nekrolys).

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, yrsel
Sällsynta: rastlöshet, dåsigheit, sömnstörningar, svindel, depression, hallucinationer, förvirring, yrsel, darrning, obehag.

Lever och gallblåsa

Mindre vanliga: förändringar i leverenzymvärdena.
Sällsynta: leverinflammation, gulsot

Njurar och urinvägar

Sällsynta: njurinflammation (interstinell nefrit)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: förändringar i blodbildningen med ett minskat antal blodplättar, ett ökat antal av vissa vita blodkroppar (eosinofili), nedsatt produktion av alla blodkroppar, anemi eller ett minskat antal vita blodkroppar.
Mycket sällsynta: allvarlig minskning av antalet av vissa vita blodkroppar (agranulocytos).

Hjärtat

Sällsynta: hjärklappningar, bröstsmärta

Blodkärl

Sällsynta: vätskeansamling huvudsakligen i benen (ödem)

Muskuloskeletala systemet, bindväv och skelettet

Sällsynta: muskel- och ledsmärta

Sinnesorgan

Mindre vanliga: smakförändringar
Sällsynta: synrubbningar

Hormonella symtom

Mycket sällsynta: förstoring av bröstkörtlarna hos män, mjölkaktig utsöndring från bröstkörteln.

Allmänna symtom

Vanliga: trötthet
Sällsynta: feber, sammandragning av luftvägarna, vävnadssvullnad (angioödem).
Mycket sällsynta: allergisk chock, impotens, sjukdomskänsla.

Undersökningar

Mycket sällsynta: förhöjda kolesterol- och blodfettvärden.

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotek.

5. HUR LANSOPRAZOL-CT SKA FÖRVARAS

Förvaras vid högst 30 °C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd Lansoprazol-CT före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen.
Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

<Fylls i nationellt>

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lansoprazol. Varje enterokapsel innehåller 15 mg lansoprazol.
- Övriga innehållsämnen är:
Kapselns innehåll: Kärna av socker (sackaros och majsstärkelse), natriumlaurilsulfat, meglumin, mannitol, hypromellos, makrogol, talk, polysorbat 80, titandioxid (E 171), metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %.
Kapselns skal: Gelatin, titandioxid (E 171), kinolingult (E 104).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enterokapsel, hård (enterokapsel)
Ogenomskinlig guldfärgad hatt och kropp.

Enterokapslarna tillhandahålls i blisterförpackningar som innehåller 7, 14, 28, 56 eller 98 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Innehavare av godkännande för försäljning:
ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, D-89079 Ulm, Tyskland

Tillverkare:
LICONSA, Liberación Controlada de Sustancias Activas, S.A.
Avda. Miralcampo, N° 7, Polígono Industrial Miralcampo, 19200 Azuqueca de Henares (Guadalajara), Spanien

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning:

Denna bipacksedel godkändes senast den