

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lansoprazol Medical Valley 15 mg, harde enterokapsler  
Lansoprazol Medical Valley 30 mg harde enterokapsler

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterokapsel inneholder 15 mg lansoprazol.  
Hver enterokapsel inneholder 30 mg lansoprazol.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver 15 mg kapsel inneholder 95,1-108,7 mg sukrose.

Hver 30 mg kapsel inneholder 190,1-217,5 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsel, hard.

Lansoprazol Medical Valley 15 mg: Ugjennomsiktig, gul kapsel. Hver kapsel inneholder hvitt til beige gastroresistent granulat.

Lansoprazol Medical Valley 30 mg: Ugjennomsiktig, hvit kapsel. Hver kapsel inneholder hvitt til beige gastroresistent granulat.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Lansoprazol Medical Valley er indisert til voksne.

- Behandling av duodenal- og ventrikkelsår.
- Behandling av refluksøsofagitt.
- Profylakse av refluksøsofagitt.
- Eradikasjon av *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) samtidig med passende antibiotikaterapi som behandling av *H. pylori*-assosiert ulcus.
- Behandling av NSAID-assosierte godartede duodenal- og ventrikkelsår hos pasienter som trenger fortsatt behandling med NSAID.
- Profylakse av NSAID-assosierte duodenal- og ventrikkelsår hos risikopasienter (se pkt. 4.2) som trenger fortsatt behandling med NSAID.
- Symptomatisk gastroøsofageal refluks sykdom.
- Zollinger-Ellisons syndrom.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling av duodenalsår:

Den anbefalte dose er 30 mg én gang daglig i 2 uker. For pasienter der såret ikke er fullstendig helet innenfor dette tidsrommet, fortsettes medisineringsen med samme dose i to uker til.

Behandling av ventrikkelsår:

Den anbefalte dose er 30 mg én gang daglig i 4 uker. Sårtilheling finner vanligvis sted innen 4 uker, men medisineringsen med samme dose kan fortsette i 4 uker til for pasienter der såret ikke er fullstendig leget i dette tidsrommet.

#### Refluksøsofagitt:

Den anbefalte dose er 30 mg én gang daglig i 4 uker. For pasienter der såret ikke er fullstendig leget i dette tidsrommet, kan medisinerings med samme dose fortsette i 4 uker til.

#### Profylakse ved refluksøsofagitt:

15 mg én gang daglig. Dosen kan økes til 30 mg daglig ved behov.

#### Eradikasjon av *Helicobacter pylori*:

Ved valg av egnet kombinasjonsbehandling, bør det tas hensyn til offisielle lokale retningslinjer for bakteriell resistens, varighet av behandling (vanligvis 7 dager, men noen ganger opptil 14 dager) og passende bruk av antibakterielle midler.

Anbefalt dose er 30 mg Lansoprazol Medical Valley to ganger daglig i 7 dager i kombinasjon med ett av de følgende alternativene:

- klaritromycin 250-500 mg to ganger daglig + amoksisillin 1 g to ganger daglig
- klaritromycin 250 mg to ganger daglig + metronidazol 400-500 mg to ganger daglig.

*Helicobacter pylori* eradikeres i opptil 90 % av tilfellene når klaritromycin kombineres med Lansoprazol Medical Valley og amoksisillin eller metronidazol.

Seks måneder etter vellykket eradikering er risiko for re-infeksjon lav og tilbakefall er derfor ikke sannsynlig.

Bruk av en behandling som består av lansoprazol 30 mg to ganger daglig, amoksisillin 1 g to ganger daglig og metronidazol 400-500 mg to ganger daglig har også blitt undersøkt. Lavere grad av eradikering ble observert ved denne kombinasjonen enn i regimer som involverer klaritromycin. Dette kan være egnet behandling for de som ikke kan ta klaritromycin som del av eradikeringsbehandling når grad av lokal resistens mot metronidazol er liten.

Behandling av NSAID-indusert godartet duodenal- og ventrikkelsår hos pasienter som fortsatt trenger behandling med NSAID:

30 mg én gang daglig i fire uker. Hos pasienter der såret ikke er tilhelet, kan behandlingen fortsettes i nye fire uker. Hos risikopasienter eller hos pasienter med dårlig sårtilheling, kan varighet av behandlingen forlenges og/eller en høyere dose benyttes.

Profylakse mot NSAID-indusert duodenal- og ventrikkelsår hos risikopasienter (slik som alder > 65 år eller sykehistorie med duodenal- og ventrikkelsår) som fortsatt trenger behandling med NSAID:

15 mg én gang daglig. Dersom behandlingen ikke er tilstrekkelig, bør 30 mg daglig brukes.

#### Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom:

Anbefalt dose er 15 mg eller 30 mg daglig. Bedring av symptomer oppnås raskt. Individuell tilpasning av dosen bør vurderes. Hvis symptomene ikke er bedret innen fire uker med en daglig dose på 30 mg, anbefales ytterligere undersøkelser.

#### Zollinger-Ellisons syndrom:

Den anbefalte startdosen er 60 mg én gang daglig. Doseringen avpasses den enkelte pasients behov og behandlingen bør fortsette så lenge det er behov. Daglige doser på opptil 180 mg har vært gitt. Hvis nødvendig døgndose overstiger 120 mg bør den fordeles på to doser.

#### Spesielle populasjoner

##### Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

##### Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med alvorlig eller moderat leversykdom skal overvåkes regelmessig, og reduksjon av den daglige dosen med 50 % anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### *Eldre:*

På grunn av redusert clearance av lansoprazol hos eldre kan en dosejustering være nødvendig basert på individuelle behov. En daglig dose på 30 mg bør ikke overstiges hos eldre med mindre kliniske indikasjoner påkrever dette.

#### *Pediatrisk populasjon*

Lansoprazol Medical Valley er ikke anbefalt til barn på grunn av utilstrekkelige kliniske data (se pkt. 5.2), og det er ukjent hvilken relevans funn i studier på unge dyr har for mennesker (se pkt. 5.3).

Behandling av spedbarn under ett år bør unngås da tilgjengelige kliniske data ikke har vist fordelaktig effekt av lansoprazol ved behandling av gastroøsofageal refluks sykdom.

#### Administrasjonsmåte

For optimal effekt bør Lansoprazol Medical Valley tas én gang daglig om morgenen, unntatt når legemidlet brukes til eradikering av *Helicobacter pylori*. Da bør kapslene tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden. Lansoprazol Medical Valley bør tas minst 30 minutter før måltider (se pkt. 5.2). Kapslene svelges hele sammen med vann.

For pasienter som har problemer med å svelge: studier og klinisk praksis har vist at kapslene kan åpnes og at mikrogranulatene kan blandes med litt vann, eplejuice eller tomat eller strøs over litt myk mat (f.eks. yoghurt eller eplemos) for å forenkle administreringen. Kapslene kan også åpnes og granulatene blandes med 40 ml eplejuice og gis gjennom en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Etter at suspensjonen eller miksturen er blandet, skal legemidlet administreres umiddelbart.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **Malign gastrisk tumor**

På samme måte som alle andre behandlinger ved ulcus, må muligheten for en malign gastrisk tumor utelukkes før man behandler ulcus med lansoprazol. Dette fordi lansoprazol kan maskere symptomene og føre til en forsinket diagnostisering.

#### **Samtidig behandling med hiv-proteasehemmere**

Samtidig administrasjon av lansoprazol og hiv-proteasehemmere med pH-avhengig absorpsjon, som atazanavir og nelfinavir, anbefales ikke på grunn av signifikant redusert biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.5).

#### **Hypomagnesemi**

Alvorlig hypomagnesemi er sjeldent rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPI) som lansoprazol i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikulær arytmi kan oppstå, men de kan komme snikende og dermed overses. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemien (og hypokalsemi og/eller hypokalemi assosiert med hypomagnesemi) seg etter magnesiumerstatning og seponering av protonpumpehemmeren.

Hos pasienter der en lengre behandlingstid er nødvendig, eller som tar protonpumpehemmere samtidig med digoksin eller legemidler som kan indusere hypomagnesemi (f.eks. diuretika), skal helsepersonell vurdere blodprøve av magnesiumnivået før oppstart og med jevne mellomrom under behandling med protonpumpehemmer.

#### Påvirkning på vitamin B12-absorpsjon

Lansoprazol, som ethvert legemiddel som hemmer utskillelse av magesyre, kan redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) forårsaket av hypo- eller aklorhydri. Dette bør vurderes hos pasienter med reduserte lagre eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B12, som behandles over lang tid eller dersom kliniske symptomer observeres.

#### Nedsatt leverfunksjon

Lansoprazol skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig eller moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

#### Gastrointestinale bakterielle infeksjoner

Lansoprazol, som andre protonpumpehemmere, kan være forbundet med økt risiko for infeksjon forårsaket av *Clostridium difficile*.

Nedsatt magesurhet på grunn av lansoprazol kan øke antallet av de bakterier som normalt forekommer i gastrointestinalkanalen. Behandling med lansoprazol kan medføre en lett forhøyet risiko for gastrointestinal infeksjon, spesielt forårsaket av *Salmonella* eller *Campylobacter*.

#### Eradikering av *Helicobacter pylori*

Hos pasienter med duodenal- eller ventrikkelsår bør det overveies om årsaken kan være *Helicobacter pylori*-infeksjon.

Dersom lansoprazol brukes i kombinasjon med antibiotika for behandling av *H.pylori*, skal preparatomtalen for bruk av disse antibiotika også følges.

#### Langtidsbehandling

Grunnet begrenset sikkerhetsdata for pasienter på vedlikeholdsbehandling i mer enn ett år, skal det foretas regelmessig kontroll av behandlingen og en grundig nytte/risikovurdering hos disse pasientene.

#### Kolitt

Svært sjeldne tilfeller av kolitt er rapportert hos pasienter som tar lansoprazol. Ved alvorlig og/eller vedvarende diaré bør derfor seponering av behandlingen vurderes.

#### Samtidig administrasjon med NSAID

Forebyggende behandling mot peptisk sår hos pasienter som trenger kronisk behandling med NSAID, bør begrenses til høyrisiko-pasienter (f.eks. tidligere gastrointestinal blødning, perforasjon av ulcus, høy alder, samtidig bruk av medisiner som er kjent å øke sannsynlighet for bivirkninger i øvre GI [f.eks. kortikosteroider eller antikoagulantia], tilstedeværelse av alvorlig predisponerende faktorer eller langvarig bruk av maksimale terapeutiske doser NSAID).

#### Risiko for frakturer

Protonpumpehemmere kan, særlig om de brukes i høye doser over lang tid (> 1 år), gi en moderat økning i risikoen for hofte-, håndledd- og rygradsbrudd, først og fremst hos eldre pasienter eller når andre kjente risikofaktorer er til stede. Studier har vist at protonpumpehemmere kan øke den generelle risikoen for brudd med 10 – 40 %. Noe av denne økningen kan komme av andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for benskjørhet bør få oppfølging i henhold til retningslinjer, og de må få et tilstrekkelig inntak av Vitamin D og kalsium.

#### Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Lansoprazol Medical Valley bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer, kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

#### Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, skal behandling med Lansoprazol Medical Valley stoppes minst

5 dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Akutt tubulointerstitiell nefritt (TIN) har blitt observert hos pasienter som tar lansoprazol, og kan forekomme når som helst under behandling med lansoprazol (se pkt. 4.8). Akutt tubulointerstitiell nefritt kan utvikle seg til nyresvikt.

Lansoprazol skal seponeres ved mistanke om TIN, og egnet behandling bør settes i gang umiddelbart.

#### Lansoprazol Medical Valley inneholder sukrose og natrium

Lansoprazol Medical Valley inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel, bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver kapsel, og er så godt som "natriumfritt".

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Effekter av lansoprazol på andre legemidler

#### Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Lansoprazol kan påvirke absorpsjonen av legemidler der biotilgjengeligheten avhenger av gastrisk pH.

#### Hiv-proteasehemmere

Samtidig administrasjon av lansoprazol og hiv-proteasehemmere der absorpsjonen er avhengig av gastrisk pH, som atazanvir og nelfinavir, anbefales ikke på grunn av en signifikant reduksjon i deres biotilgjengelighet (se pkt. 4.4).

En studie har vist at lansoprazol (60 mg én gang daglig) gitt sammen med atazanavir 400 mg medførte en vesentlig reduksjon i atazanavir-eksponering (omtrent 90 % reduksjon i AUC (areal under kurven) og C<sub>max</sub> (maksimal konsentrasjon) hos friske frivillige.

#### Ketokonazol, itrakonazol og posakonazol

Absorpsjonen av ketokonazol, itrakonazol og posakonazol fra mage-tarmkanalen økes ved forekomst av magesyre. Administrasjon av lansoprazol kan indusere subterapeutiske konsentrasjoner av ketokonazol, itrakonazol og posakonazol, og kombinasjonen bør unngås.

#### Digoksin

Samtidig administrasjon av lansoprazol og digoksin kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av digoksin. Plasmakonsentrasjonen av digoksin bør derfor monitoreres og dosen av digoksin justeres om nødvendig når behandling av lansoprazol innledes og avsluttes

#### Legemidler som metaboliseres via cytokrom P450-enzym

Lansoprazol kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som metaboliseres via CYP3A4. Forsiktighet tilrådes ved kombinasjon av lansoprazol og legemidler som metaboliseres via dette enzymet og har et smalt terapeutisk vindu.

#### Teofyllin

Lansoprazol reduserer plasmakonsentrasjonen av teofyllin, som kan redusere forventet klinisk effekt. Overvåkning av pasienten bør vurderes ved kombinasjon av disse to legemidlene.

#### Takrolimus

Samtidig administrasjon av lansoprazol øker plasmakonsentrasjonen av takrolimus (substrat for CYP3A og P-gp (P-glykoprotein)). Inntak av lansoprazol øker gjennomsnittlige takrolimusnivåer med inntil 81 %. Det anbefales å overvåke plasmakonsentrasjonen av takrolimus når samtidig behandling med lansoprazol innledes eller avsluttes, inkludert måling av blodkonsentrasjoner av takrolimus,

kontroll av nyrefunksjon og dosejustering under kombinasjonsbehandling og etter seponering.

#### Legemidler som transporteres via P-glykoprotein

Det har vært observert at lansoprazol hemmer P-gp *in vitro*. Klinisk relevans av denne effekten er ukjent.

Effekter av andre legemidler på lansoprazol

#### Legemidler som hemmer CYP2C19

##### Fluvoksamin

Dosereduksjon bør vurderes ved kombinasjon av lansoprazol med CYP2C19-hemmeren fluvoksamin. Plasmakonsentrasjonen av lansoprazol øker opptil 4 ganger i forhold til normalt nivå.

#### Legemidler som induserer CYP2C19 og CYP3A4

Enzyminduktorer som påvirker CYP2C19 og CYP3A4, som rifampicin og Johannesurt (*Hypericum perforatum*), kan gi signifikant redusert plasmakonsentrasjon av lansoprazol.

#### Andre

##### Sukralfat/antacida

Sukralfat/antacida kan senke biotilgjengeligheten til lansoprazol. Derfor bør lansoprazol tas minst 1 time etter inntak av disse legemidlene.

Det er ikke påvist klinisk betydningsfulle interaksjoner mellom lansoprazol og ikke-steroide anti-inflammatoriske midler, skjønt ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

#### Andre interaksjoner

Kombinasjoner som ikke er anbefalt

##### Metotreksat

Det er risiko for økt toksisitet av metotreksat på grunn av redusert eliminasjon.

Samtidig bruk av metotreksat i doser > 20 mg/uke er ikke anbefalt. Ved lavere doser skal kombinasjonen vurderes.

#### Assosiasjoner som bør vurderes

##### Cyanokobalamin

Det er risiko for cyanokobalaminmangel etter langvarig behandling (noen år). Legemidlene senker gastrisk pH, og kan føre til redusere absorpsjonen av vitamin B12.

##### Tyrosinkinasehemmere

Det er risiko for nedsatt biotilgjengelighet av tyrosinkinasehemmere på grunn av deres pH-avhengige absorpsjon.

##### Mykofenolatmofetil

Konsentrasjoner av mykofenolsyre reduseres med omtrent en tredel, med potensiell risiko for nedsatt effekt.

##### Ulipristal

Det er risiko for nedsatt effekt av ulipristal på grunn av redusert absorpsjon.

##### Warfarin

Samtidig administrering av lansoprazol 60 mg og warfarin påvirket ikke farmakokinetikken til warfarin eller INR. Det er imidlertid rapportert om økt INR og økt protrombintid når protonpumpehemmer og warfarin har blitt kombinert. Økt INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og til og med død. Det anbefales å overvåke for økt INR og protrombintid hos pasienter som behandles samtidig med lansoprazol og warfarin.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

### Graviditet

Det er begrenset klinisk erfaring med bruk av lansoprazol hos gravide. Dyreforsøk indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på graviditet, embryonal/føtal utvikling, fødsel eller den postnatale utviklingen.

Lansoprazol Medical Valley er derfor ikke anbefalt brukt under graviditet.

### Amming

Det er ukjent om lansoprazol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Forsøk har vist at lansoprazol utskilles i morsmelk hos dyr.

En beslutning om å avbryte amming eller avslutte behandling med lansoprazol, bør vurderes ut fra nytten av amming for barnet mot fordelene av lansoprazolbehandling for kvinnen.

### Fertilitet

Det foreligger ingen humane data på effekten av lansoprazol på fertilitet. Reproduksjonsstudier hos drektige hunnrotter og -kaniner, viste ingen lansoprazolrelatert reduksjon av fertilitet, misdannelser eller føtotosiske effekter eller effekter hos diende spedbarn.

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og somnolens kan forekomme (se pkt. 4.8). Under slike forhold kan reaksjonsevnen reduseres.

## 4.8 Bivirkninger

### Bivirkningstabell

Frekvensinndelingen er definert slik: Vanlige: (>1/100 til <1/10), mindre vanlige (>1/1000 til <1/100), sjeldne (>1/10000 til <1/1000), svært sjeldne (1/10000) inkludert isolerte tilfeller, ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

For alle bivirkninger rapportert etter markedsføring, er det ikke mulig å fastslå frekvensen av bivirkningene. De er derfor oppgitt med frekvenskategorien «ikke kjent».

Innen hver frekvenskategori, er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

|                                                     | Vanlige | Mindre vanlige                        | Sjeldne                               | Svært sjeldne               | Ikke kjent                                               |
|-----------------------------------------------------|---------|---------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>       |         | Trombocytopeni, eosinofili, leukopeni | Anemi                                 | Agranulocytose, pancytopeni |                                                          |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |         |                                       |                                       | Anafylaktisk sjokk          |                                                          |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> |         |                                       |                                       |                             | Hyponatremi*, hypomagnesiemi*, hypokalsemi*, hypokalemi* |
| <b>Psykiatriske sykdommer</b>                       |         | Depresjon                             | Insomnia, hallusinasjoner, forvirring |                             | Visuelle hallusinasjoner                                 |

|                                                    |                                                                                                                                     |                                                                         |                                                                   |                                                                       |                                                  |
|----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                      | Hodepine, svimmelhet                                                                                                                |                                                                         | Rastløshet, vertigo, parestesier, somnolens, tremor               |                                                                       |                                                  |
| <b>Øye-sykdommer</b>                               |                                                                                                                                     |                                                                         | Synsforstyrrelser                                                 |                                                                       |                                                  |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                 | Kvalme, diaré, abdominal-smerter, forstoppelse, oppkast, flatulens, tørr munn eller hals, kjertel-polypper i ventrikkelen (benigne) |                                                                         | Glossitt, øsofageal candidiasis, pankreatitt, smaksforstyrrelser  | Kolitt, stomatitt                                                     |                                                  |
| <b>Sykdommer i lever og galleveier</b>             | Økt nivå av leverenzymmer                                                                                                           |                                                                         | Hepatitt, gulsott                                                 |                                                                       |                                                  |
| <b>Hud- og underhuds-sykdommer</b>                 | Urtikaria, kløe, utslett                                                                                                            |                                                                         | Petekkier, purpura, hårtap, erythema multiforme, fotosensitivitet | Steven-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) | Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>   |                                                                                                                                     | Artralgi, myalgi<br>Brudd i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4) |                                                                   |                                                                       |                                                  |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>               |                                                                                                                                     |                                                                         | Tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)  |                                                                       |                                                  |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer</b> |                                                                                                                                     |                                                                         | Gynekomasti                                                       |                                                                       |                                                  |

|                                                                   |            |      |                                                    |                                                         |  |
|-------------------------------------------------------------------|------------|------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--|
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet</b> | Utmattelse | Ødem | Feber, hyperhidrose, angioedem, anoreksi, impotens |                                                         |  |
| <b>Undersøkelser</b>                                              |            |      |                                                    | Økte nivåer av kolesterol og triglyserider, hyponatremi |  |

\* Bivirkninger observert etter godkjenning av dekslansoprazol (disse effektene er rapportert på frivillig basis fra en populasjon av ukjent størrelse, så frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

\*† Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være forbundet med begynnende hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## 4.9 Overdosering

Effektene ved overdosering med lansoprazol hos menneske er ikke kjent (selv om akutt toksisitet sannsynligvis er lav), og anbefalinger for behandling kan derfor ikke gis. Daglige doser på opptil 180 mg lansoprazol gitt oralt og opptil 90 mg lansoprazol gitt intravenøst, har imidlertid blitt administrert i kliniske studier uten å forårsake betydelige bivirkninger.

Se pkt. 4.8 for mulige symptomer på lansoprazol-overdose.

Ved mistanke om overdose skal pasienten overvåkes. Lansoprazol fjernes ikke signifikant ved hemodialyse. Ventrikkeltømming, aktivt kull og symptomatisk behandling anbefales, dersom nødvendig.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protonpumpehemmer. ATC-kode: A02BC03.

Lansoprazol er en protonpumpehemmer. Den hemmer siste trinn av saltsyreproduksjon i magesekken ved sin hemmende virkning på protonpumpen  $H^+/K^+ATPase$  i parietalcellene i magen. Hemmingen er reversibel og doseavhengig, og effekten gjelder både basal og stimulert utskillelse av saltsyre. Lansoprazol konsentreres i parietalcellene og forandres til aktiv form i det sure miljøet. Der reagerer det med sulfhydrylgruppen på protonpumpen  $H^+/K^+ATPase$  og medfører hemming av enzymaktivitet.

#### Effekt på syresekresjonen i ventrikkelen:

Lansoprazol er en spesifikk hemmer av parietalcellenes protonpumpe. En enkel oral lansoprazoldose hemmer pentagastrin-stimulert magesyresekresjon med ca. 80 %. Etter gjentatt daglig administrasjon i syv dager oppnås ca. 90 % hemming av magesyresekresjonen. Den har tilsvarende effekt på basal utskillelse av magesyre. En enkel oral administrering på 30 mg reduserer basal magesyresekresjon med ca. 70 %, og pasientens symptomer er følgelig bedret fra den første dosen. Etter åtte dager med gjentatt behandling er reduksjonen ca. 85 %. Rask bedring av symptomer oppnås med én kapsel (30 mg) daglig, og de fleste pasientene med ulcus duodeni blir friske innen to uker, mens pasienter

med ulcus ventriculi eller refluksøsofagitt blir friske innen fire uker. Ved å redusere surhetsgraden i magen skaper lansoprazol et miljø der egnet antibiotika kan virke effektivt mot *Helicobacter pylori*.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler, øker konsentrasjonen av serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster.

Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

## **5.2. Farmakokinetiske egenskaper**

Lansoprazol er et racemat av to aktive enantiomere som biotransformeres til aktiv form i det sure miljøet i parietalcellene. Ettersom lansoprazol raskt inaktiveres av magesyre administreres den oralt i enterodrasjerte legemiddelformer for systemisk absorpsjon.

### Absorpsjon og distribusjon:

Lansoprazol utviser høy (80-90 %) biotilgjengelighet gitt som enkeltdose. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås etter ca. 1½-2 timer. Inntak av mat senker absorpsjonshastigheten av lansoprazol og reduserer biotilgjengeligheten med omtrent 50 %. Plasmaproteinbinding er ca. 97 %.

Studier har vist at mikrogranulat fra åpne kapsler dispergert i en liten mengde appelsinjuice, eplejuice, eller tomatjuice eller blandet med en spiseskje eple- eller pæremos eller drysset på en spiseskje med yoghurt, pudding eller cottage cheese, gir ekvivalent areal under kurven (AUC) sammenlignet med inntak av intakt kapsel. Det er også vist ekvivalent AUC ved administrering av mikrogranulat i eplejuice gitt via nasogastrisk sonde.

### Biotransformasjon og eliminasjon:

Lansoprazol metaboliseres hovedsakelig i leveren, og metabolittene utskilles både via nyrer og galle. Metabolismen av lansoprazol katalyseres hovedsakelig av enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrar også til metabolismen. Halveringstiden til lansoprazol i plasma varierer fra 1 til 2 timer ved enkeltdose eller gjentatt dose hos friske personer. Det finnes ingen dokumentasjon for akkumulering etter gjentatt dosering hos friske personer. Sulfon, sulfid og 5-hydroksylderivater av lansoprazol er identifisert i plasma. Disse metabolittene har liten eller ingen antisekretorisk effekt. En studie med <sup>14</sup>C-merket lansoprazol indikerer at omtrent en tredel av administrert mengde ble utskilt i urin og to tredeler i avføring.

### Spesielle populasjoner

#### Eldre

Clearance av lansoprazol er nedsatt hos eldre med økning i eliminasjons-halveringstid på omtrent 50-100 %. Maksimale plasmanivåer ble ikke økt hos eldre.

#### Pediatrisk populasjon

Evalueringen av farmakokinetikken hos barn i alderen 1-17 år viste lignende eksponering som hos voksne ved doser på 15 mg for de under 30 kg og 30 mg for de over. Undersøkelsen av en dose på 17 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate eller 1 mg/kg kroppsvekt medførte også sammenlignbar eksponering av lansoprazol hos barn i alderen 2-3 måneder og opp til ett års alder sammenlignet med voksne.

Høyere eksponering for lansoprazol sammenlignet med voksne har blitt observert hos spedbarn under 2-3 måneder ved bruk av enkeltdoser på både 1,0 mg/kg og 0,5 mg/kg kroppsvekt.

#### Nedsatt leverfunksjon

Eksponering for lansoprazol er doblet hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon, og er enda mer økt hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt.

### Langsomme omsettere av CYP2C19

CYP2C19 er utsatt for genetisk polymorfisme, og 2-6 % av befolkningen som kalles langsomme omsettere, er homozygote for en mutert CYP2C19-allel og mangler derfor et funksjonelt CYP2C19-enzym. Eksponering for lansoprazol er mangedoblet hos langsomme omsettere sammenlignet med raske omsettere.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Prekliniske data viser ingen særlig risiko for mennesker vurdert ut fra konvensjonelle undersøkelser av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet etter gjentatte doser, reproduksjonstoksisitet og gentoksisitet.

I to karsinogenesestudier på rotter utløste lansoprazol doserelatert gastrisk ECL-cellehyperplasi og ECL-cellekarsinoider, som forbindes med hypergastrinemi på grunn av den hemmede syresekresjonen. Intestinal metaplasi ble også observert såvel som Leydig-cellehyperplasi og godartede Leydig celletumorer. Etter 18 måneders behandling ble retinal atrofi observert. Dette forekom ikke hos aper, hunder og mus.

I karsinogenesestudier på mus ble det utviklet doserelatert gastrisk ECL-cellehyperplasi samt levertumorer og adenomer i testiklenes kanalnettverk.  
Den kliniske relevans av disse funn er ikke avklart.

### Studier på unge dyr:

Studier på unge rotter (8-ukers studie, 6-ukers toksikokinetisk dosetitreringsstudie, studie på utviklingsfølsomhet) som gjelder for den pediatriske populasjonen under 12 år, har vist økt forekomst av fortykket hjerteklaff. Funnene var reversert eller delvis reversert etter en 4-ukers restitusjonsperiode uten behandling. Rotter yngre enn 21 dager (tilsvarer ca. 2-års alder hos mennesker) var mer sensitive for å utvikle fortykket hjerteklaff. Sikkerhetsmarginen for forventet eksponering for lansoprazol hos mennesker er i området tre til seks ganger eksponeringen i studien hos unge dyr basert på AUC ved nivået uten observert effekt (NOEL, no-observed-effect level) (8-ukers studie, 6-ukers toksikokinetisk dosetitreringsstudie) eller nivået for lavest observert effekt (LOEL, lowest-observed-effect level) (studie på utviklingsfølsomhet).

Relevansen av disse funnene for pediatriske pasienter under 12 år er ikke kjent.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

#### Kapselinnhold:

Sukkerkuler (sukrose og maisstivelse)  
Natriumlaurylsulfat  
Meglumin  
Mannitol  
Hypromellose  
Makrogol 6000  
Talkum  
Polysorbat 80  
Titandioksid (E171)  
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer, (1:1), dispersjon 30 %

#### Kapselskall:

Gelatin  
Titandioksid (E 171)

Kun 15 mg kapsler:  
Kinolingult (E 104)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

3 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevar i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Al/Al-blisterpakning:

14, 28, 56 og 98 kapsler.

HDPE Flaske:

14, 28, 56 og 98 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Ingen spesielle forholdsregler.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

15 mg: 05-3399

30 mg: 05-3400

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. mars 2006

Dato for siste fornyelse: 24. august 2009

## **10. OPPDATERINGSDATO**

19.07.2023