

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lanzo Melt 15 mg smeltetabletter
Lanzo Melt 30 mg smeltetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver smeltetablett inneholder 15 mg lansoprazol.
Hver smeltetablett inneholder 30 mg lansoprazol.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hver Lanzo Melt 15 mg smeltetablett inneholder 15 mg laktose og 4,5 mg aspartam.
Hver Lanzo Melt 30 mg smeltetablett inneholder 30 mg laktose og 9,0 mg aspartam.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Lanzo Melt 15 mg smeltetabletter: Hvite til gulhvite smeltetabletter med oransje til mørkebrune prikker med "15" preget inn på en side. Hver smeltetablett inneholder oransje til mørkebrune enterodrasjerte mikrogranulat.

Lanzo Melt 30 mg smeltetabletter: Hvite til gulhvite smeltetabletter med oransje til mørkebrune prikker med "30" preget inn på en side. Hver smeltetablett inneholder oransje til mørkebrune enterodrasjerte mikrogranulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

- Behandling av duodenal- og ventrikkelsår
- Behandling av refluksøsofagitt
- Profylakse mot refluksøsofagitt
- Eradikering av *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) gitt samtidig som egnet antimikrobiell behandling ved behandling av *Helicobacter pylori*-assosierte ulcus
- Behandling av ikke-steroid anti-inflammatorisk legemiddel (NSAID)-indusert ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos pasienter som trenger fortsatt behandling med NSAID
- Profylakse mot NSAID-indusert ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos risikopasienter som trenger fortsatt behandling med NSAID (se pkt. 4.2)
- Symptomatisk mot gastroøsofageal refluks
- Zollinger-Ellisons syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling av duodenalsår:

Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig i to uker. Hos pasienter der såret ikke er tilhelet i løpet av denne tiden, anbefales ytterligere to ukers behandling med samme dosering.

Behandling av ventrikkelsår:

Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig i fire uker. Sårtilheling skjer vanligvis innen fire uker, men hos pasienter der såret ikke er tilhelet i løpet av denne tiden, anbefales ytterligere fire ukers behandling med samme dosering.

Refluksøsofagitt:

Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig i fire uker. Hos pasienter der såret ikke er tilhelet i løpet av denne tiden, anbefales ytterligere fire ukers behandling med samme dosering.

Profylakse ved refluksøsofagitt:

Anbefalt dose er 15 mg én gang daglig. Dosen kan økes opp til 30 mg daglig om nødvendig.

Eradikering av *Helicobacter pylori*:

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

Anbefalt dose er 30 mg Lanzo Melt to ganger daglig i syv dager i kombinasjon med ett av følgende alternativer:

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 Lanzo Melt 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 benign ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos pasienter som fortsatt trenger behandling med NSAID:

Anbefalt dose er 30 mg én gang daglig i 4 uker. Hos pasienter der såret ikke er tilhelet, kan behandlingen fortsettes i nye 4 uker. For risikopasienter eller hos pasienter med dårlig tilheling, bør trolig varighet av behandlingen forlenges og/eller en høyere dose brukes.

Profylakse mot NSAID-indusert ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos risikopasienter (slik som alder > 65 eller sykehistorie med ulcus ventriculi eller duodeni) som fortsatt trenger behandling med NSAID:

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

Symptomatisk mot gastroøsofageal refluks:

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:

Anbefalt initialdose er 60 mg én gang daglig. Dosen bør tilpasses individuelt, og behandlingen bør fortsette så lenge som nødvendig. Døgndoser på opptil 180 mg er gitt. Dersom høyere døgndose enn 120 mg er nødvendig, bør denne fordeles på to doser daglig.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

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

Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med moderat eller alvorlig leversykdom skal overvåkes regelmessig, og 50 % reduksjon av den daglige dosen 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 krav. En daglig dose på 30 mg bør ikke overstiges hos eldre med mindre kliniske indikasjoner påkrever dette.

Pediatrisk populasjon:

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

Behandling av små barn under ett år bør unngås da tilgjengelige data ikke har vist gunstige effekter ved behandling av gastroesofageal refluks.

Administrasjonsmåte

For optimal effekt bør Lanzo Melt tas én gang daglig om morgenen, unntatt når preparatet brukes til eradikering av *Helicobacter pylori*. Da bør kapslene tas to ganger daglig, én gang om morgenen og én gang om kvelden. Lanzo Melt bør tas minst 30 minutter før mat (se pkt. 5.2). Lanzo Melt har jordbærsmak og skal plasseres på tungen og suges forsiktig. Tablettene fordeles raskt i munnen og frigjør enteromikrogranulatet som svelges sammen med pasientens spytt. Tablettene kan eventuelt svelges hele sammen med vann.

Smeltetablettene kan dispergeres i en liten mengde vann og administreres gjennom en nasogastrisk sonde eller oral sprøyte.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Gastrisk malignitet

Som ved annen behandling mot ulcus, skal mulighet for malign svulst utelukkes ved lansoprazol-behandling av ulcus ventriculi fordi lansoprazol kan maskere symptomer og forsinke diagnosen.

Humant immunsviktvirus (hiv)-proteasehemmere

Samtidig administrasjon av lansoprazol og hiv-proteasehemmere, der absorpsjonen er avhengig av intragastrisk pH, slik som atazanvir og nelfinavir, er ikke anbefalt, fordi dette gir en signifikant reduksjon i deres biotilgjengelighet (se pkt. 4.5). Dersom samtidig administrasjon med hiv-proteasehemmere er nødvendig, anbefales nøye klinisk oppfølging.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi har blitt rapportert sjelden hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere, som lansoprazol, i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi slik som utmattelse, 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 pasientene ga

magnesiumerstatning og seponering av protonpumpehemmeren bedring av tilstanden (og hypokalsemi og/eller hypokalemi assosiert med hypomagnesemi).

For pasienter som forventes å bruke en protonpumpehemmer over lengre tid, eller som tar protonpumpehemmere samtidig med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), skal magnesiumnivået vurderes målt av helsepersonell før oppstart og med jevne mellomrom under behandling med protonpumpehemmer.

Interferens med laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med Lanzo Melt stoppes minst fem dager før måling av CgA (se punkt 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Påvirkning på vitamin B12-absorpsjon

Daglig behandling med ethvert syrehemmende legemiddel over lang tid (flere år) kan føre til malabsorpsjon av cyanokobalamin (vitamin B12) forårsaket av hypo- eller aklorhydri. Mangel på cyanokobalamin bør vurderes hos pasienter med Zollinger-Ellison syndrom og andre patologiske hypersekresjonstilstander som krever langtidsbehandling, personer med reduserte lagre av eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B12 (slik som eldre) som behandles over lang tid eller dersom det observeres relevante kliniske symptomer.

Nedsatt leverfunksjon

Lansoprazol bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat og alvorlig hepatisk dysfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Lansoprazol kan, som alle protonpumpehemmere, øke mengden bakterier som normalt er til stede i mage- og tarmkanalen. Dette kan øke risikoen for mage- tarminfeksjoner forårsaket av bakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* og spesielt hos pasienter innlagt på sykehus, *Clostridium difficile*.

Hos pasienter som har ulcus ventriculi-duodeni bør muligheten for infeksjon med *Helicobacter pylori* som etiologisk faktor, vurderes.

Hvis lansoprazol brukes i kombinasjon med antibiotika for eradikering av *Helicobacter pylori*, skal terapianbefalingene for bruk av slik antibiotika følges.

Langsiktig behandling

På grunn av begrensede sikkerhetsdata hos pasienter på vedlikeholdsbehandling som varer lenger enn ett år, skal jevnlig gjennomgang av behandlingen samt en grundig nytte-/risikovurdering regelmessig utføres hos disse pasientene.

Gastrointestinale sykdommer

Svært sjelden har tilfeller av kolitt blitt rapportert hos pasienter som bruker lansoprazol. Derfor bør seponering av behandlingen vurderes ved tilfeller av alvorlig og/eller vedvarende diaré.

Ved vedvarende diaré (med unntak for pasienter som har fått behandling for eradikering av *Helicobacter pylori*-infeksjon) bør administrering av lansoprazol seponeres. Dette er grunnet mulighet for mikroskopisk kolitt med fortykning av kollagenknuten eller infiltrering av inflammatoriske celler i submucosa i tykktarmen. I de fleste tilfellene forsvinner symptomene på mikroskopisk kolitt ved seponering av lansoprazol.

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 mage-tarm-kanal [f.eks. kortikosteroider eller antikoagulantia], tilstedeværelse av alvorlig predisponerende faktorer eller langvarig bruk av maksimale terapeutiske doser NSAID).

Benbrudd

Protonpumpehemmere, særlig dersom brukt i høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi noe økning i risiko for hofte-, håndledds- og ryggradsbrudd. Dette gjelder hovedsakelig eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for brudd med 10-40 %. En del av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose skal motta behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og skal ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Alvorlige kutane bivirkninger

Alvorlige kutane bivirkninger, inkludert Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller dødelige, er rapportert i forbindelse med bruk av protonpumpehemmere (se pkt. 4.8). Ved forskrivning skal pasientene informeres om tegn og symptomer og overvåkes nøye med tanke på hudreaksjoner. Hvis det oppstår tegn og symptomer som tyder på slike reaksjoner, skal lansoprazol seponeres umiddelbart.

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 Lanzo Melt bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere (se pkt. 4.8).

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.

Hjelpestoffer

Lanzo Melt inneholder laktose (se pkt. 2) og er derfor ikke egnet for pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon.

Lanzo Melt inneholder aspartam, som er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig for pasienter med fenylketonuri (PKU).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av lansoprazol på andre legemidler

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Lansoprazol kan interferere med absorpsjon av andre legemidler der gastrisk pH er en viktig faktor for oral biotilgjengelighet.

Hiv-proteasehemmere

Samtidig administrasjon av lansoprazol og hiv-proteasehemmere der absorpsjonen er avhengig av intragastrisk pH, slik som atazanavir 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 og C_{max}) hos friske frivillige.

Ketokonazol og itraconazol:

Absorpsjonen av ketokonazol og itraconazol fra gastrointestinaltraktus økes ved tilstedeværelse av magesyre. Administrering av lansoprazol kan medføre sub-terapeutiske konsentrasjoner av ketokonazol og itraconazol, og kombinasjonen bør unngås.

Digoksin:

Samtidig administrasjon av lansoprazol og digoksin kan gi økte nivåer av digoksin i plasma. Plasmanivået av digoksin bør derfor overvåkes og digoksidosen justeres hvis nødvendig, når lansoprazol-behandling initieres og avsluttes.

Legemidler som metaboliseres via P450-enzymmer

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

Warfarin:

Det er rapportert om tilfeller av økt internasjonal normalisert ratio (INR) og protrombintid hos pasienter som får samtidig behandling med protonpumpehemmere og warfarin. Økning i INR og protrombintid kan føre til unormale blødninger og i noen tilfeller død. Det kan være nødvendig å monitorere pasienter som behandles samtidig med lansoprazol og warfarin for økning i INR og protrombintid.

Teofyllin:

Lansoprazol reduserer plasmakonsentrasjonen av teofyllin, noe som kan redusere forventet klinisk effekt av dosen. Pasienter som får samtidig behandling med lansoprazol og teofyllin bør følges opp nøye.

Takrolimus:

Samtidig administrasjon av lansoprazol øker plasmakonsentrasjonen av takrolimus (et CYP3A4- og P-glykoprotein-substrat). Lansoprazol økte gjennomsnittlig eksponering for takrolimus med opptil 81 %. Overvåking av plasmakonsentrasjonen av takrolimus bør utføres når samtidig behandling med lansoprazol initieres eller avsluttes.

Legemidler som transporteres via P-glykoprotein

Det har vært observert at lansoprazol hemmer transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Klinisk relevans av dette 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.

Legemidler som inducerer CYP2C19 og CYP3A4

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

Andre

Metotreksat

Samtidig bruk av høydose metotreksat kan øke og forlenge serumnivåene av metotreksat og/eller dens metabolitter. Dette kan muligens føre til metotreksattoksisitet.

Sukralfat/antacida:

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

Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler

Det er ikke påvist klinisk signifikante interaksjoner mellom lansoprazol og ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, skjønt ingen formelle interaksjonsstudier har blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

For lansoprazol foreligger ingen kliniske data på bruk under graviditet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Derfor anbefales ikke bruk av lansoprazol under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om lansoprazol utskilles i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist utskillelse av lansoprazol i melk.

Ved vurdering om amming skal fortsettes/avsluttes eller om behandling med lansoprazol skal fortsettes/avsluttes bør fordelene ved amming for barnet veies mot fordelene ved lansoprazolbehandling for moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen humane data angående effekten av lansoprazol på fertilitet. Reproduksjonsstudier hos drektige rotter og kaniner viste ingen lansoprazolrelatert reduksjon av fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Bivirkninger som svimmelhet, vertigo, synsforstyrrelser og somnolens kan oppstå (se pkt. 4.8). Under slike omstendigheter kan reaksjonsevnen svekkes.

4.8 Bivirkninger

Frekvensene er definert som vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		leukopeni*, trombocytopeni*, eosinofili	anemi	pancytopeni*, agranulocytose*	
Forstyrrelser i immunsystemet				anafylaktisk sjokk*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				hyponatreми*	hypomagnesemi**†, hypokalsemi**†, hypokalemi**†
Psykiatriske lidelser		depresjon	hallusinasjon, insomni, forvirring		synshallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	hodepine, svimmelhet		parestesi, vertigo, rastløshet, søvnighet, tremor		
Øyesykdommer			synsforstyrrelser		
Gastrointestinale sykdommer	oppkast, kvalme, diaré, magesmerter, forstoppelse, flatulens, tørr munn eller hals, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)		pankreatitt, candidaøsofagitt, glossitt, smaksforstyrrelser	kolitt**, stomatitt	
Sykdommer i lever og galleveier	økt nivå av leverenzymmer		hepatitt, gulsott		
Hud- og underhudssykdommer	urticaria kløe, hudutslett		petekkier, purpura, erythema multiforme, fotosensitivitet, hårtap	Stevens-Johnsons syndrom**, toksisk epidermal nekrolyse**	subakutt kutan lupus erythematosus**, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		hofte-, håndledds- eller ryggradsbrudd †, artralgi, myalgi			
Sykdommer i nyre og urinveier			tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer			gynekomasti		
Generelle	fatigue	ødem	angioødem,		

lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet			feber, hyperhidrose, anoreksi, impotens		
Undersøkelser				økte nivåer av kolesterol og triglyserider	

* Bivirkninger etter markedsføring

† Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være knyttet til forekomsten av hypomagnesemi (se pkt. 4.4)

‡ 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 [Direktoratet](http://www.dmp.no/meldeskjema) for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Effektene ved overdosering med lansoprazol hos mennesker er ikke kjent (selv om akutt toksisitet sannsynligvis er lav), og anbefalinger for behandling kan derfor ikke gis. Daglige doser på opp til 180 mg lansoprazol gitt oralt og opp til 90 mg lansoprazol gitt intravenøst, har imidlertid blitt administrert i studier uten 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: Syrepumpehemmer, ATC-kode: A02B C03

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

Effekt på syreutskillelse i magen:

Lansoprazol er en spesifikk hemmer av parietalcellenes protonpumpe. En oral enkeltdose lansoprazol hemmer pentagastrin-stimulert saltsyresekresjon med ca. 80 %. Ved gjentatt daglig dosering i syv dager oppnås hemming av ca. 90 % av saltsyresekresjonen. Den har tilsvarende effekt på basal utskillelse av magesyre. En oral enkeltdose på 30 mg reduserer basal saltsyresekresjon 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 ved én smeltetablett (30 mg) daglig, og de fleste pasientene med ulcus duodeni blir friske innen to uker, pasienter med ulcus ventriculi og refluksøsofagitt 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 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 biotransformerer 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 %. Plasma proteinbinding er ca. 97 %.

Studier har vist at granuler fra åpne kapsler gir samme AUC som intakte kapsler dersom granulene suspenderes i en liten mengde appelsinjuice, eplejuice eller tomatjuice blandet med en spiseskje eple- eller pæremos eller blir drysset over en spiseskje med yogurt, pudding eller cottage cheese. Det er også vist ekvivalent AUC for granuler suspendert i eplejuice og administrert 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. Halveringstid i plasma varierer fra 1 til 2 timer ved enkeltdose eller repetert 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 svært liten eller ingen antisekretorisk effekt.

En studie med ¹⁴C-merket lansoprazol indikerte at omtrent en tredel av administrert radioaktivitet ble utskilt i urin og to tredeler ble gjenfunnet i avføring.

Farmakokinetikk hos eldre pasienter

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

Farmakokinetikk hos pediatriske pasienter

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/m² 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.

Farmakokinetikk ved hepatisk insuffisiens

Eksponering for lansoprazol er doblet hos pasienter med mild leversvikt og er enda mer økt hos pasienter med moderat og 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 indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksitet eller reproduksjonstoksitet.

I to karsinogenitetsstudier på rotter medførte lansoprazol doserelatert enterokromafin-lignende (ECL)-cellehyperplasi og ECL-cellekarsinoider relatert til hypergastrinemi som følge av hemming av syresekresjonen. Intestinal metaplasia ble også observert, i tillegg til Leydig cellehyperplasi og godartede Leydig celledysplasier. Etter 18 måneders behandling ble retina-atrofi observert. Dette ble ikke sett hos aper, hunder eller mus.

I karsinogenitetsstudier på mus ble det utviklet doserelatert ECL-cellehyperplasi i tillegg til leversvulster og adenom i testiklene (rete testis).

Den kliniske relevansen av disse funnene er ikke kjent.

Studier på unge dyr:

Hos unge rotter ble lansoprazol gitt fra postnatal dag 7 (tilsvarer nyfødt alder hos mennesker) til postnatal dag 62 (tilsvarer ca. 14 års alder hos mennesker).

Studier på unge rotter (8-ukers studie, 6-ukers toksikokinetisk dosetitreringsstudie, studie på utviklingsfølsomhet) har vist økt forekomst av fortykket hjerteklaff. Funnene var reversert eller delvis reversert etter en 4-ukers restitusjonsperiode uten behandling. Unge rotter, yngre enn postnatal dag 21 (tilsvarer ca. 2 års alder hos mennesker) var mer sensitive for å utvikle fortykket hjerteklaff. Sikkerhetsmarginen for forventet eksponering 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).

Disse studiene har også vist endringer i mannlige kjønnsorgan (testikkel og bitestikkel). I tillegg er veksthemming dokumentert hos både hann- og hunnrotter, men det var kun hos hanner at dette førte til forsinket vekst i tykkelsen av vekstplaten i lårbenet.

Relevansen av disse funnene for pediatriske pasienter er ikke kjent.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Enterodrasjert mikrogranulat: Laktosemonohydrat, mikrokrySTALLinsk cellulose, tungt magnesiumkarbonat, lav-substituert hydroksypropylcellulose, hydroksypropylcellulose, hypromellose, titandioksid (E 171), talkum, mannitol, metakrylsyreetylakrylat kopolymer (1:1) 30 % dispergert, polyakrylatdispersjon 30 %, makrogol 8000, vannfri sitronsyre, glycerylmonostearat, polysorbat 80, trietylsitrat, gult jernoksid (E 172) og rødt jernoksid (E 172).

Andre hjelpestoffer: Mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, lav-substituert hydroksypropylcellulose, vannfri sitronsyre, krysspovidon, magnesiumstearat, jordbærsmak og aspartam (E951).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Aluminium blisterpakninger med 2, 7, 14, 28, 56 eller 98 smeltetabletter i hver pakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer AS
Postboks 3
1324 Lysaker

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 2001-00957

30 mg: 2001-00958

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01. desember 2003

Dato for siste fornyelse: 28. februar 2011

10. OPPDATERINGSDATO

12.02.2024