

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lansoprazol Krka 15 mg enterokapsler, harde
Lansoprazol Krka 30 mg enterokapsler, harde

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

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

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver 15 mg enterokapsel inneholder 80,6 mg sukrose.
Hver 30 mg enterokapsel inneholder 161,2 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterokapsler, harde.

Lansoprazol Krka 15 mg kapsler: Hvite/røddbrune gelatin enterokapsler. Hver kapsel inneholder hvite til lysebrune eller lys rosa enterodrasjerte pellets.

Lansoprazol Krka 30 mg kapsler: Hvite gelatin enterokapsler. Hver kapsel inneholder hvite til lysebrune eller lys rosa enterodrasjerte pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lansoprazol Krka er indisert til voksne.

- Behandling av duodenal- og magesår
- Behandling av refluksøsofagitt
- Profylakse mot refluksøsofagitt
- Utrydding av *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) i kombinasjon med passende antibiotikabehandling mot *H. pylori*-relatert ulcus.
- Behandling av NSAID-relaterte benigne mage- og duodenalsår hos pasienter med behov for langtidsbehandling med NSAID
- Profylakse mot NSAID-relaterte mage- og duodenalsår hos risikopasienter (se pkt. 4.2) med behov for langtidsbehandling med NSAID
- Symptomatisk gastroøsofageal refluks sykdom
- Zollinger-Ellisons syndrom.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For optimal effekt bør Lansoprazol Krka tas en gang daglig, om morgenen. Hvis legemidlet brukes til utrydding av *H. pylori* skal det derimot tas to ganger om dagen, en gang om morgenen og en gang om kvelden.

Behandling av duodenalsår:

Anbefalt dose er 30 mg en gang daglig i 2 uker. Hos pasienter som ikke får fullstendig tilheling i denne perioden, bør behandlingen fortsettes med samme dose i 2 uker til.

Behandling av magesår:

Anbefalt dose er 30 mg en gang daglig i 4 uker. Sårtilheling finner vanligvis sted innen 4 uker, men hos pasienter som ikke får fullstendig tilheling i denne perioden, bør behandlingen fortsettes med samme dose i 4 uker til.

Refluksøsofagitt:

Anbefalt dose er 30 mg en gang daglig i 4 uker. Hos pasienter som ikke får fullstendig tilheling i denne perioden, kan behandlingen fortsettes med samme dose i 4 uker til.

Profylakse mot refluksøsofagitt:

15 mg en gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 30 mg daglig.

Utrydding av *Helicobacter pylori*

Ved valg av passende kombinasjonsbehandling, bør det tas hensyn til lokale offisielle retningslinjer for bakterieresistens, behandlingstid (vanligvis 7 dager, men noen ganger opp til 14 dager) og hensiktsmessig bruk av antibakterielt virkestoff.

Anbefalt dose er 30 mg Lansoprazol Krka to ganger daglig i 7 dager i kombinasjon med et av følgende legemidler:

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.

Utryddingsgraden for *H. pylori* er 90 % når klaritromycin kombineres med Lansoprazol Krka og amoksisillin eller metronidazol.

Seks måneder etter vellykket utryddingsbehandling, er risikoen for ny infeksjon lav og tilbakefall er derfor lite sannsynlig.

Et behandlingsregime med lansoprazol 30 mg to ganger daglig, amoksisillin 1 g to ganger daglig og metronidazol 400-500 mg to ganger daglig, er også blitt undersøkt. Det ble registrert lavere utryddingsgrad for disse kombinasjonene enn for et behandlingsregime som inneholder klaritromycin. Det kan anvendes av de som ikke kan bruke klaritromycin som ledd i en utryddingsbehandling, når lokal resistens mot metronidazol er lav.

Behandling av NSAID-relaterte benigne mage- og duodenalsår hos pasienter med behov for langtidsbehandling med NSAID:

30 mg en gang daglig i 4 uker. Hos pasienter som ikke får fullstendig tilheling kan behandlingen fortsettes i 4 uker til. Hos pasienter med risiko eller sår som vanskelig tilheles, bør det sannsynligvis brukes en lengre behandlingskur og/eller høyere dose.

Profylakse mot NSAID-relaterte mage- og duodenalsår hos risikopasienter (som alder > 65 år eller mage- eller duodenalsår i anamnesen) med behov for langtidsbehandling med NSAID:

15 mg en gang daglig. Hvis behandlingen ikke virker bør dosen 30 mg en gang daglig brukes.

Symptomatisk gastroøsofageal reflukssykdom:

Anbefalt dose er 15 mg eller 30 mg daglig. Lindring av symptomer oppnås raskt. Individuell dosejustering bør vurderes. Hvis symptomene ikke lindres i løpet av 4 uker med en døgndose på 30 mg, anbefales ytterligere undersøkelser.

Zollinger-Ellisons syndrom:

Anbefalt startdose er 60 mg en gang daglig. Dosen bør tilpasses individuelt, og behandlingen bør fortsette så lenge som nødvendig. Døgndoser inntil 180 mg er brukt. Hvis nødvendig døgndose overstiger 120 mg bør den fordeles på to doser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon:

Det er ikke nødvendig å endre dosen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med moderat eller alvorlig leversykdom bør kontrolleres regelmessig og 50 % reduksjon av døgndosen anbefales (se pkt. 4.4 og 5.2).

Eldre:

På grunn av redusert clearance av lansoprazol hos eldre kan dosejustering være nødvendig basert på individuelle behov. En døgndose på 30 mg bør ikke overskrides hos eldre, hvis ikke det foreligger overbevisende kliniske indikasjoner.

Pediatrisk populasjon:

Lansoprazol Krka er ikke anbefalt til barn på grunn av begrensede kliniske data (se også 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 effekt ved behandling av gastroøsofageal reflukssykdom.

Administrasjonsmåte

Lansoprazol Krka bør tas minst 30 minutter før mat (se pkt. 5.2). Kapslene bør svelges hele med væske.

For pasienter med svelgevaner kan kapslene tømmes, men innholdet må ikke tygges eller knuses.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Maligne magesvulster

I likhet med annen ulcusbehandling bør muligheten for maligne magesvulster utelukkes ved behandling av magesår med lansoprazol, da lansoprazol kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Hiv-proteasehemmere

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

Påvirkning på vitamin B₁₂-absorpsjon

Som alle syreblokkerende medisiner kan lansoprazol redusere absorpsjonen av vitamin B₁₂ (cyanocobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør det tas hensyn til hos pasienter med reduserte kroppslagre eller risikofaktorer for redusert absorpsjon av vitamin B₁₂ ved langvarig behandling, eller hvis de respektive kliniske symptomer observeres.

Nedsatt leverfunksjon

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

Gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier

Lansoprazol kan, som alle PPIer, øke antallet bakterier som vanligvis finnes i gastrointestinaltraktus. Dette kan øke risikoen for gastrointestinale infeksjoner forårsaket av bakterier som *Salmonella*, *Campylobacter* og *Clostridium difficile*.

Hos pasienter med duodenal- og magesår, må det vurderes om *H. pylori*-infeksjonen er sykdomsårsak.

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

Langtidsbehandling

Grunnet begrensede sikkerhetsdata for pasienter på vedlikeholdsbehandling i mer enn 1 år, bør det foretas regelmessig kontroll av behandlingen og grundig nytte/risikovurdering hos disse pasientene.

Gastrointestinale lidelser

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 administrering med NSAIDs

Behandling til forebygging av magesår hos pasienter med behov for langtidsbehandling med NSAID bør begrenses til høyrisikopasienter (f.eks. tidligere gastrointestinalblødning, perforasjon eller sår, høy alder, samtidig bruk av legemidler som øker sannsynligheten for øvre GI-bivirkninger [f.eks. kortikosteroider eller antikoagulantia], nærvær av en alvorlig komorbiditetsfaktor eller langvarig bruk av NSAID i maksimale anbefalte doser).

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er sjeldent rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere (PPIer) som lansoprazol i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan starte snikende og bli oversett. Hypomagnesemi kan føre til hypokalsemi og/eller hypokalemi (se pkt. 4.8). Hos de fleste berørte pasienter bedret hypomagnesemien (og hypokalsemi og/eller hypokalemi assosiert med hypomagnesemi) seg etter magnesiumerstatning og seponering av protonpumpehemmeren.

Hos pasienter som forventes å være under langvarig behandling, eller som tar protonpumpehemmere sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåene før oppstart av behandling med protonpumpehemmere og regelmessig under behandlingen.

Benbrudd

Protonpumpehemmere kan gi en beskjeden økning i risiko for frakturer i hofte, håndledd og ryggrad, særlig hvis de brukes i høye doser og over lengre tid (> 1 år). Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for frakturer med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør pleies i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og de bør ha 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 Krka 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, bør behandling med Lansoprazol Krka 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.

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 Krka inneholder sukrose og natrium

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktosemalabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel 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 andre legemidler hvor pH i magen er en viktig avgjørende faktor for oral biotilgjengelighet.

Hiv-proteasehemmere:

Samtidig administrasjon av lansoprazol og hiv-proteasehemmere som er avhengige av sur intragastrisk pH for absorpsjon, som atazanavir og nelfinavir, anbefales ikke på grunn av signifikant redusert biotilgjengelighet av disse (se pkt. 4.4).

Ketokonazol og itraconazol:

Absorpsjonen av ketokonazol og itraconazol fra gastrointestinaltraktus øker i nærvær av magesyre. Administrasjon av lansoprazol kan medføre subterapeutiske konsentrasjoner av ketokonazol og itraconazol, og kombinasjonen bør unngås.

Digoksin:

Samtidig administrasjon av lansoprazol og digoksin kan medføre økte plasmanivåer av digoksin. Plasmanivåene av digoksin bør derfor kontrolleres og digoksindosen justeres ved behov ved oppstart og seponering av lansoprazolbehandling.

Metotreksat:

Samtidig bruk av høydose metotreksat kan øke og forlenge serumnivået av metotreksat og/eller dets metabolitter, og muligens føre til metotreksattoksitet. Det kan derfor være nødvendig å vurdere midlertidig seponering av lansoprazol i tilfeller der høydose metotreksat brukes.

Warfarin:

Samtidig administrasjon av lansoprazol 60 mg og warfarin påvirket ikke farmakokinetikken til warfarin eller INR. Det er imidlertid rapportert om økt INR og protrombintid hos pasienter som har fått protonpumpehemmere og warfarin samtidig. Økt INR og protrombintid kan føre til unormal blødning og til og med dødsfall. Pasienter som behandles med lansoprazol og warfarin samtidig kan ha behov for monitorering av økt INR og protrombintid, særlig ved oppstart eller seponering av samtidig

behandling.

Legemidler som metaboliseres av P450-enzymet

Lansoprazol kan gi økte plasmakonsentrasjoner av legemidler som metaboliseres av CYP3A4. Forsiktighet tilrådes ved kombinasjon av lansoprazol og legemidler som metaboliseres av dette enzymet og har smalt terapeutisk vindu.

Teofyllin:

Lansoprazol reduserer plasmakonsentrasjonen av teofyllin, noe som kan redusere forventet klinisk effekt av dosen. Pasientmonitorering bør utføres ved samtidig administrasjon av lansoprazol og teofyllin.

Takrolimus:

Samtidig administrasjon av lansoprazol øker plasmakonsentrasjonen av takrolimus (et CYP3A- og P-gp-substrat). Lansoprazoleksponering økte gjennomsnittlig takrolimuseksponering med inntil 81 %. Kontroll av plasmakonsentrasjoner av takrolimus tilrådes når samtidig behandling med lansoprazol startes eller seponeres.

Legemidler som transporteres av P-glykoprotein

Lansoprazol er observert å hemme transportproteinet P-glykoprotein (P-gp) *in vitro*. Den kliniske relevansen av dette er ukjent.

Effekter av andre legemidler på lansoprazol

Legemidler som hemmer CYP2C19

Fluvoksamin:

En dosereduksjon kan vurderes ved kombinasjon av lansoprazol og CYP2C19-hemmeren fluvoksamin. Plasmakonsentrasjonene av lansoprazol kan øke inntil 4 ganger.

Legemidler som induserer CYP2C19 og CYP3A4

Enzymindusere som påvirker CYP2C19 og CYP3A4 som rifampicin og Johannesurt (*Hypericum perforatum*) kan gi markert reduksjon av lansoprazols plasmakonsentrasjon.

Annet

Sukralfat/antacida:

Sukralfat/antacida kan redusere lansoprazols biotilgjengelighet. Lansoprazol bør derfor tas minst en time etter inntak av disse legemidlene.

Det er ikke vist klinisk signifikante interaksjoner mellom lansoprazol og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler, selv om ingen formelle interaksjonsstudier er blitt utført.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av lansoprazol hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling.

Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av lansoprazol under graviditet.

Amming

Det er ikke kjent om lansoprazol utskilles i morsmelk. Dyrestudier har vist at lansoprazol utskilles i melk.

Det bør tas en beslutning om å fortsette/avbryte amming eller fortsette/seponere behandling med lansoprazol, hvor det tas hensyn til nytten av amming for barnet og nytten av lansoprazolbehandling for kvinnen.

Fertilitet

Det foreligger ingen data på effekten av lansoprazol på fertilitet hos mennesker. Fertilitet hos hann- og hunnrotter ble ikke påvirket av lansoprazol.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Bivirkningstabell

Frekvenser er definert som vanlige ($> 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($> 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($> 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data). Det er ikke mulig å gjengi en bivirkningsfrekvens for alle bivirkninger som rapporteres etter markedsføring og derfor er disse bivirkningene listet opp under «ikke kjent» frekvensen. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvens Organ- klasse	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Trombocytopeni*, eosinofili, leukopeni*	Anemi	Agranulocytose*, pancytopeni*	
Forstyrrelser i immunsystemet				Anafylaktisk sjokk*	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer					Hyponatremi*, hypomagnesemi*, hypokalsemi* [†] og hypokalemi* [†]
Psykiatriske lidelser		Depresjon	Søvnløshet, hallusinasjoner, forvirring		Synshallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, svimmelhet		Rastløshet, vertigo, parestesier, søvnighet, skjelving		
Øyesykdommer			Synsforstyrrelser		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme, diaré, magesmerter, forstoppelse, oppkast, flatulens, tørrhet i munn eller svelg, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)		Glossitt, øsofageal candidiasis, pankreatitt, smaksforstyrrelser	Kolitt*, stomatitt	
Sykdommer i	Økte		Hepatitt, gulsott		

lever og galleveier	leverenzymni våer				
Hud- og underhuds-sykdommer	Urtikaria, kløe, utslett		Petekkier, purpura, hårtap, erythema multiforme, lysfølsomhet	Steven-Johnsons syndrom*, toksisk epidermal nekrolyse*	Subakutt kutan lupus erythematosus* (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Artralgi, myalgi, fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt 4.4)			
Sykdommer i nyre og urinveier			Tubulointerstitiell nefritt (med mulig progresjon til nyresvikt)		
Lidelser i kjønnsorganer og bryst-sykdommer			Gynekomasti		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons-stedet	Tretthet	Ødem	Feber, hyperhidrose, angioødem, anoreksi, impotens		
Undersøkelser				Økte kolesterol- og triglyserid-nivåer, hyponatremi	

*Bivirkninger sett etter markedsføring av dekslansoprazol (siden disse hendelsene er rapportert frivillig fra en populasjon med usikker størrelse kan ikke frekvensen estimeres ut ifra tilgjengelige data)

† Hypokalsemi og/eller hypokalemi kan være knyttet til forekomsten av 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.

4.9 Overdosering

Effektene av overdosering med lansoprazol hos mennesker er ukjente (men den akutte toksisiteten er sannsynligvis lav) og instruks for behandling kan derfor ikke gis. I kliniske studier er det imidlertid gitt døgndoser på inntil 180 mg lansoprazol oralt og inntil 90 mg lansoprazol intravenøst uten signifikante bivirkninger.

Se pkt. 4.8 for mulige symptomer ved overdosering med lansoprazol.

Ved mistenkt overdosering bør pasienten overvåkes. Lansoprazol elimineres ikke signifikant ved hemodialyse. Ventrikkeltømming, medisinsk kull og symptomatisk behandling anbefales ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Protonpumpehemmere, ATC-kode: A02B C03

Lansoprazol er en gastrisk protonpumpehemmer. Det hemmer det siste trinnet ved magesyredannelse ved å hemme aktiviteten til $H^+/K^+ATPase$ i parietalceller i magen. Hemmingen er doseavhengig og reversibel, og effekten omfatter både basal og stimulert magesyresekresjon. Lansoprazol akkumuleres i parietalceller og aktiveres i deres sure miljø, hvorpå det reagerer med sulfhydrylgruppen i $H^+/K^+ATPase$ og medfører hemming av enzymaktiviteten.

Effekt på magesyresekresjon:

Lansoprazol er en spesifikk hemmer av parietalcellenes protonpumpe. En enkel oral lansoprazoldose hemmer pentagastrinstimulert magesyresekresjon med ca 80 % . Etter gjentatt daglig administrasjon i 7 dager oppnås ca 90 % hemming av magesyresekresjon. Det har tilsvarende effekt på basal magesyresekresjon. En oral 30 mg enkeltdose reduserer basal sekresjon med ca 70 %, og pasientens symptomlindring starter derfor allerede etter første dose. Etter gjentatt administrasjon i 8 dager er reduksjonen ca 85 %. Det oppnås rask symptomlindring med én kapsel (30 mg) daglig, og de fleste pasientene med duodenalsår blir bra innen 2 uker, og pasienter med magesår eller refluksøsofagitt innen 4 uker. Lansoprazol reduserer surhetsgraden i magen og skaper dermed et miljø hvor passende antibiotika kan virke effektivt mot *H. 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 enantiomerer som omdannes til den aktive formen i parietalcellenes sure miljø. Da lansoprazol raskt inaktiveres av magesyre, gis det oralt i enterodrasjert form for systemisk absorpsjon.

Absorpsjon og distribusjon

Lansoprazol har høy (80-90 %) biotilgjengelighet etter en enkeltdose. Maksimale plasmanivåer oppnås innen 1,5 til 2,0 timer. Matinntak forsinker absorpsjonen av lansoprazol og reduserer biotilgjengeligheten med ca 50 %. Plasmaproteinbindingen er 97 %.

Biotransformasjon og eliminasjon

Lansoprazol metaboliseres i høy grad i lever, og metabolittene utskilles via både nyrer og galle. Lansoprazols metabolisme katalyseres hovedsakelig av enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrar også til metabolismen. Plasmaeliminasjonshalveringstid varierer fra 1 til 2 timer etter enkle eller gjentatte doser hos friske forsøkspersoner. Det er ingen holdepunkter for akkumulering etter gjentatte doser hos friske forsøkspersoner. I plasma er det identifisert sulfon-, suldid- og 5-hydroksylderivater av lansoprazol. Disse metabolittene har svært liten eller ingen antisekretorisk effekt.

En studie med ^{14}C -merket lansoprazol indikerte at ca en tredjedel av administrert radioaktivitet ble utskilt i urin og to tredjedeler ble gjenfunnet i fæces.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Lansoprazols clearance er redusert hos eldre, med en eliminasjonshalveringstid som er økt med ca 50 % til 100 %. Maksimale plasmanivåer var ikke økt hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Farmakokinetikkundersøkelser hos barn i alderen 1 -17 år viste tilsvarende eksponering som hos voksne med doser på 15 mg for de med kroppsvekt under 30 kg og 30 mg for de over. Undersøkelse av en dose på 17 mg/m² kroppsoverflate eller 1 mg/kg kroppsvekt ga også sammenlignbar lansoprazoleksponering hos barn i alderen 2- 3 måneder til ett år og voksne.

Høyere lansoprazoleksponering sammenlignet med voksne er sett hos barn under 2-3 måneders alder med doser på 1,0 mg/kg og 0,5 mg/kg kroppsvekt gitt som en enkeltdose.

Nedsatt leverfunksjon

Lansoprazoleksponeringen dobles hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon og økes mye mer hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Personer med langsom CYP2C19-metabolisme

CYP2C19 gjennomgår genetisk polymorfisme, og 2-6 % av befolkningen, som har langsom metabolisme, er homozygot for et mutant CYP2C19-allel og mangler derfor et funksjonelt CYP2C19-enzym. Lansoprazoleksponeringen er flere ganger høyere hos de med langsom metabolisme enn hos de med rask metabolisme.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, reproduksjonstoksitet eller gentoksitet.

I to karsinogenitetsstudier med rotter ga lansoprazol doserelatert gastrisk ECL-cellehyperplasi og ECL-cellekarsinoider forbundet med hypergastrinemi som følge av hemming av syresekresjon. Intestinal metaplasia ble også observert, samt Leydigcellehyperplasi og benigne Leydigcellesvulster. Etter 18 måneders behandling ble det observert retinaatrofi. Dette ble ikke observert hos aper, hunder eller mus.

I karsinogenitetsstudier på mus ble det utviklet doserelatert gastrisk ECL-cellehyperplasi, samt leversvulster og testikkelnettadenom.

Den kliniske relevansen av disse funnene er ukjent.

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. Unge rotter, yngre enn postnatal dag 21 (tilsvarer ca. 2-årsalder 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).

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sukkerkuler (sukrose og maisstivelse)
Povidon
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumlaurylsulfat
Sukrose
Maisstivelse
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Talkum
Makrogol
Titandioksid (E171)
Polysorbat 80

Kapselskall:

Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (kun 15 mg) (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning: 3 år.

Polyetylen (HDPE) plastbeholder: 3 år. Holdbarhet etter at pakningen er åpnet er 4 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakninger:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen.

Plastbeholdere:

Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevares i originalpakningen.

Hold beholderen (boksen) tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylen (HDPE) plastbeholder med polypropylenlokk. Beholdere med 14, 28 og 56 kapsler inneholder en 2 g silikagel tørremiddelkapsel. Beholderen med 98 kapsler inneholder en (1 x 2 g) silikagel tørremiddelkapsel.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 56 og 98 kapsler.

Blisterpakning (laminert OPA/Alu/PVC-folie - aluminiumfolie)

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 49, 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

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15 mg: 05-3361
30 mg: 05-3362

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 2005-10-18

Dato for siste fornyelse: 2010-01-21

10. OPPDATERINGSDATO

09.10.2023

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til <https://legemiddelverket.no/>.