

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zolt 15 mg kovat enterokapselit

Zolt 30 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 15 mg lansopratsolia.

Yksi kapseli sisältää 30 mg lansopratsolia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 15 mg:n kapseli sisältää 100,474 mg sakkaroosia.

Yksi 30 mg:n kapseli sisältää 200,949 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Zolt 15 mg: Kapseli, jossa on läpinäkymätön, keltainen pohja- ja kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pallomaisia mikrorakeita.

Zolt 30 mg: Kapseli, jossa on läpinäkymätön, valkoinen pohja- ja kansiosa. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia pallomaisia mikrorakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Zolt 15 mg ja 30 mg enterokapselit on tarkoitettu vain aikuisille.

- Maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito
- Refluksiesofagiitin hoito
- Refluksiesofagiitin estohoito
- *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) häätö samanaikaisessa yhdistelmähoidossa *H. pyloriin* liittyvien haavaumien asianmukaisen antibioottilhoidon kanssa
- Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito, silloin kun potilas tarvitsee jatkuvaa tulehduskipulääkitystä
- Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito, kun potilas kuuluu riskiryhmään (ks. kohta 4.2) ja tarvitsee jatkuvaa hoitoa
- Oireinen gastroesophageaalinen reflukstitauti
- Zollinger-Ellisonin oireyhtymä.

Tätä lääkevalmistetta saa käyttää ilman lääkärinmääräystä vain refluksoireiden (kuten närästyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikaiseen hoitoon aikuisille (ks. kohta 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pohjukaissuolihaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa jatketaan samalla annoksella vielä 2 viikon ajan.

Mahahaavan hoito

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Haavauma paranee yleensä 4 viikon kuluessa, mutta jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitti

Suositusannos on 30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa samalla annoksella vielä 4 viikon ajan.

Refluksiesofagiitin estohoito

15 mg kerran vuorokaudessa. Annoksen voi tarvittaessa suurentaa enimmäismäärään 30 mg/vrk.

Helicobacter pylorin häätöhoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on otettava huomioon viranomaisohjeet paikallisesta bakteeriresistensistä, hoidon kesto (yleensä 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja bakteerilääkkeiden asianmukainen käyttö.

Suositusannos on 30 mg lansopratsolia kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan yhdistettynä jompaankumpaan seuraavista yhdistelmistä:

250–500 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa + 1 g amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa.
250 mg klaritromysiiniä kahdesti vuorokaudessa + 400–500 mg metronidatsolia kahdesti vuorokaudessa.

Klaritromysiinin, lansopratsolin ja amoksisilliinin tai metronidatsolin yhdistelmähoidossa *H. pylorin* häätöhoito onnistuu jopa 90 %:ssa tapauksista.

Kuuden kuukauden kuluttua onnistuneesta häätöhoidosta uuden infektion riski on pieni ja siten relapsi epätodennäköinen.

Tutkimuksissa on arvioitu myös yhdistelmähoitoa, johon kuului 30 mg lansopratsolia kahdesti vuorokaudessa, 1 g amoksisilliiniä kahdesti vuorokaudessa ja 400–500 mg metronidatsolia kahdesti vuorokaudessa. Tällä yhdistelmällä saavutettiin huomattavasti parempi häätöhoidon onnistumisprosentti kuin klaritromysiiniä sisältävillä hoidoilla. Tämä yhdistelmä voi sopia henkilöille, jotka eivät voi käyttää klaritromysiiniä häätöhoitoon, kun paikallinen metronidatsoliresistenssi on vähäistä.

Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien hyvänlaatuisten maha- ja pohjukaissuolihaavojen hoito, silloin kun potilas tarvitsee jatkuvaa tulehduskipulääkitystä

30 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. Jos potilas ei parane tässä ajassa täysin, hoitoa voidaan jatkaa vielä 4 viikon ajan. Jos potilas kuuluu riskiryhmään tai haavauma on vaikeahoitoinen, hoitoa on todennäköisesti pidennettävä ja/tai annosta suurennettava.

Tulehduskipulääkkeisiin liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen estohoito, silloin kun riskiryhmään kuuluva potilas (esim. yli 65-vuotiaat ja ne, joilla on aiemmin ollut maha- tai pohjukaissuolihaava) tarvitsee pitkäaikaista tulehduskipulääkitystä

15 mg kerran vuorokaudessa. Jos hoito epäonnistuu, on käytettävä 30 mg:n annosta kerran vuorokaudessa.

Oireinen gastroesofageaalinen refluksitauti

Suositusannos on 15 mg tai 30 mg kerran vuorokaudessa. Oireet lievittyvät nopeasti. Annostuksen muuttamista yksilöllisesti on harkittava. Jos oireet eivät lieydy 4 viikossa 30 mg:n vuorokausiannoksella, suositellaan lisätutkimuksia.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymä

Suosittelun aloitusannos on 60 mg kerran vuorokaudessa. Annos on sovittava yksilöllisesti, ja hoitoa on jatkettava niin pitkään kuin se on tarpeen. Enimmillään 180 mg:n vuorokausiannoksia on käytetty. Jos tarvittava vuorokausiannos on yli 120 mg, se on jaettava kahteen annokseen.

Refluksioireiden (näristyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikainen hoito ilman lääkinmääräystä

Aikuiset (yli 18-vuotiaat):

15–30 mg tarpeen mukaan kerran vuorokaudessa enintään 2 viikon ajan. 30 mg:n vuorokausiannosta ei saa ylittää. Jos oireet jatkuvat 2 viikon yhtäjaksoisesta hoidosta huolimatta tai uusiutuvat pian hoidon lopettamisen jälkeen, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin (ks. myös kohta 4.4).

Maksan tai munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa, vaikka potilaalla olisi munuaisten vajaatoiminta.

Jos potilaalla on keskivaikkea tai vaikea maksasairaus, häntä on seurattava säännöllisesti, ja vuorokausiannoksen pienentämistä 50 %:lla suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat

Lansopratsolin puhdistuma on iäkkäillä potilailla pienentynyt, joten annosta on ehkä muutettava yksilöllisten tarpeiden mukaan. Iäkkäälle potilaalle ei pitäisi käyttää yli 30 mg:n vuorokausiannosta, ellei siihen ole pakottavaa kliinistä tarvetta.

Pediatriset potilaat

Zoltin käyttöä lapsille ei suositella, sillä kliinistä tietoa on niukasti.

Antotapa

Optimaalinen vaikutus saavutetaan ottamalla Zoltia kerran vuorokaudessa aamulla. Poikkeuksena on *H. pylorin* häätöhoito, jossa annos otetaan kahdesti vuorokaudessa, kerran aamulla ja kerran illalla. Zolt on otettava vähintään 30 minuuttia ennen ruokaa (ks. kohta 5.2). Kapseli on nieltävä kokonaisena nesteen kera. Kapselia ei saa pureskella eikä murskata.

Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia: tutkimukset ja kliininen käytäntö viittaavat siihen, että lääkkeen oton helpottamiseksi kapselin voi avata ja rakeet sekoittaa pieneen määrään vettä tai omena- tai tomaattimehua tai sirotella pieneen määrään pehmeää ruokaa (esim. jogurttiin, omenasoseeseen). Kapselin voi myös avata ja rakeet sekoittaa 40 millilitraan omenamehua nenä-mahaletkun kautta annettavaksi (ks. kohta 5.2). Suspensio tai seos on otettava heti valmistamisen jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lansopratsolia ei saa käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Kuten muussa ulkuslääkityksessä, myös mahahaavan lansopratsolihoitossa on pahanlaatuisen mahakasvaimen mahdollisuus suljettava pois, sillä lansopratsoli saattaa peittää oireet ja viivästyttää kasvaimen toteamista.

Lansopratsolia on käytettävä varoen potilaalle, jolla on keskivaikkea tai vaikea maksan toimintahäiriö (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Atatsanaviirin samanaikaista antoa lansopratsolin kaltaisten protonipumpun estäjien (PPI) kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän samanaikainen käyttö arvioidaan välttämättömäksi, suositellaan potilaan kliinisen tilan tiivistä tarkkailua ja atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan, joka annetaan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. PPI-annos ei saa ylittää määrää, joka vastaa 20 mg:aa omepratsolia.

Lansopratsolin vähentämä mahalaukun happamuus oletettavasti lisää ruoansulatuskanavassa normaalisti esiintyvien bakteerien määrää mahalaukussa. Lansopratsolihoito voi hieman suurentaa

ruoansulatuskanavan infektioiden (esim. *Salmonella* ja *Campylobacter*) riskiä.

Maha- ja pohjukaissuolihaavassa on otettava *H. pylori* -infektio huomioon haavan mahdollisena aiheuttajana.

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä antibioottien kanssa *H. pylorin* häätöhoidossa, myös kyseisten antibioottien käyttöohjeita on noudatettava.

Yli vuoden jatkuneen ylläpito-hoidon turvallisuudesta on vain niukasti tietoa, joten tällaista hoitoa on arvioitava säännöllisesti ja sen riskit ja haitat on punnittava perusteellisesti säännöllisin välein.

Lansopratsolihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu esiintyneen joissakin hyvin harvinaisissa tapauksissa koliittia. Jos potilaalla on vaikeaa ja/tai pitkäkestoista ripulia, on harkittava hoidon lopettamista.

Peptisen haavauman estohoitoa tulee antaa jatkuvaa tulehduskipulääkitystä tarvitsevalle potilaalle vain, jos hän kuuluu riskiryhmään (esim. aiempi ruoansulatuskanavan verenvuoto; perforaatio tai haavauma; korkea ikä; samanaikainen lääkitys, jonka tiedetään lisäävän ruoansulatuskanavan yläosan haittapahtumien todennäköisyyttä [esim. kortikosteroidit tai antikoagulantit]; vakava samanaikainen sairaustekijä tai pitkäaikainen tulehduskipulääkitys suositelluilla enimmäisannoksilla).

Protonipumpun estäjät, erityisesti suurina annoksina ja pitkään (> 1 vuosi) käytettyinä, saattavat suurentaa lonkan, ranteen ja selkärangan murtumariskiä hieman, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnointitutkimukset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeet voivat suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Riskin suureneminen saattaa johtua osittain muista riskitekijöistä. Luukadolle alttiin potilaan hoidossa on noudatettava hoitosuosituksia ja huolehdittava D-vitamiinin ja kalsiumin riittävästä saannista.

Vaikeaa hypomagnesemiaa on ilmoitettu potilailla, joita on hoidettu lansopratsolin kaltaisilla PPI-lääkkeillä vähintään kolmen kuukauden ajan ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan.

Hypomagnesemian vakavia ilmenemismuotoja, kuten uupumusta, tetaniaa, deliriumia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä, voi esiintyä. Nämä saattavat ilmetä vähitellen ja jäädä huomaamatta. Hypomagnesemia on korjaantunut useimmiten antamalla potilaalle magnesium-ravintolisävalmistetta ja lopettamalla PPI-lääkitys.

Jos hoidon odotetaan kestävän pitkään tai jos potilas käyttää PPI-lääkkeen lisäksi digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetteja), terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava magnesiumpitoisuuden määrittämistä ennen PPI-hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen aikana.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Zolt -valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi lansopratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Pediatriset potilaat

Lansopratsolin käyttöä alle yksivuotiaiden pikkulasten gastroesofageaalisen refluksitaudin hoidossa on vältettävä, koska käytettävissä olevien tietojen mukaan sillä ei ole edullisia vaikutuksia (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Refluksioireiden (näristyksen ja happaman mahansisällön nousun ruokatorveen) lyhytaikainen hoito ilman lääkärinmääräystä

Hoitoa ei pidä jatkaa yhtäjaksoisesti kahta viikkoa kauempaa keskustelematta siitä ensin lääkärin kanssa.

- Potilaan on keskusteltava lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen käyttöä, jos hän on vähintään 50-vuotias ja hänelle on vasta äskettäin ilmaantunut mahavaivoja ensimmäistä kertaa.
- Mahaoireisiin liittyy painonlaskua, nielemisvaikeuksia, anemiaa, oksentelua, tai mahaoireet ovat kestäneet pitkään tai olleet erityisen vaikeita.
- Potilaalla on samanaikaisesti vatsakipua tai suoliston toimintahäiriöitä, kuten ripulia, ummetusta tai turvotusta.
- Potilas tarvitsee närästyslääkettä toistuvasti tai lähes päivittäin.
- Potilaalla on aiemmin todettu ruokatorvitulehdus tai Barrettin ruokatorvi.
- Potilas käyttää säännöllisesti yli neljänä päivänä viikossa tulehduskipulääkkeitä tai asetyylisalisyylihappo (ASA) -valmisteita, mukaan lukien veritulppien ehkäisyyn käytettäviä pieniä ASA-annoksia (erityisesti jos potilaalla on ollut mahahaava).
- Potilas on käyttänyt lansopratsolia jo kaksi viikkoa tai edellisestä lansopratsolikuurista on alle kolme kuukautta.
- Potilaalla on meneillään antibiootti- tai sienilääkekuuri tai jokin muu jatkuva lääkitys, jolla voisi olla haitallisia yhteisvaikutuksia lansopratsolin kanssa.
- Potilaalla on maksan vajaatoiminta.

Zolt sisältää sakkaroosia

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoiminta, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lansopratsolin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Lansopratsoli voi häiritä sellaisten lääkkeiden imeytymistä, joilla mahalaukun happamuusaste vaikuttaa oleellisesti biologiseen hyötyosuuteen.

Atatsanaviiri

Yhdessä tutkimuksessa on osoitettu, että kun lansopratsolia (60 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviiria (400 mg) annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni huomattavasti (AUC ja C_{max} pienenevät noin 90 %). Lansopratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.3).

Ketokonatsoli ja itrakonatsoli

Mahahappo lisää ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

Lansopratsolin anto voi johtaa siihen, että ketokonatsolin ja itrakonatsolin pitoisuudet jäävät alle hoitotason, joten tätä yhdistelmää on vältettävä.

Digoksiini

Lansopratsolin ja digoksiinin samanaikainen käyttö voi suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta. Siksi plasman digoksiinipitoisuutta on seurattava ja digoksiiniannosta muutettava tarvittaessa lansopratsolihoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Sytokromi P450 -entsyymien metaboloimat lääkeaineet

Lansopratsoli voi suurentaa CYP3A4:n metaboloimien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. Varovaisuutta on noudatettava, kun lansopratsolin kanssa käytetään tämän entsyymin metaboloimia lääkeaineita, joiden terapeuttinen leveys on kapea.

Teofylliini

Lansopratsoli pienentää plasman teofylliinipitoisuutta, mikä saattaa heikentää annoksen odotettua kliinistä vaikutusta. Varovaisuutta on noudatettava näitä kahta lääkettä yhdistettäessä.

Takrolimuusi

Lansopratsolin samanaikainen anto suurentaa plasman takrolimuusipitoisuutta (takrolimuusi on CYP3A:n ja P-gp:n substraatti). Lansopratsolialtistus suurensi keskimääräistä takrolimuusialtistusta enimmillään 81 %.

Plasman takrolimuusipitoisuutta on hyvä seurata samanaikaista lansopratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa.

P-glykoproteiinin kuljettamat lääkeaineet

Lansopratsolin on todettu estävän kuljettajaproteiini P-glykoproteiinin (P-gp) toimintaa *in vitro*. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset lansopratsoliin

CYP2C19-entsyymiä estävät lääkeaineet

Fluvoksamiini

Jos lansopratsolia käytetään yhdessä CYP2C19-entsyymin toimintaa estävän fluvoksamiinin kanssa, voidaan harkita annoksen pienentämistä. Plasman lansopratsolipitoisuus suurenee enimmillään nelinkertaiseksi.

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat lääkeaineet

CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymejä indusoivat aineet, kuten rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*), saattavat pienentää plasman lansopratsolipitoisuutta huomattavasti.

Muut

Sukralfaatti/antasidit

Sukralfaatti/antasidit saattavat pienentää lansopratsolin biologista hyötyosuutta. Siksi lansopratsoli tulee ottaa vasta, kun näiden lääkkeiden ottamisesta on kulunut vähintään yksi tunti.

Lansopratsolilla ei ole osoitettu olevan kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei-steroidisten tulehduskipulääkkeiden kanssa, tosin muodollisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Saatavilla ei ole kliinisiä tietoja raskauden aikaisesta lansopratsolialtistuksesta. Eläintutkimuksissa ei ole osoitettu suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen.

Siksi lansopratsolin raskaudenaikaista käyttöä ei suositella.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö lansopratsoli/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on havaittu lansopratsolin erittyvän maitoon.

Päätettäessä joko imetyksen lopettamisesta tai lansopratsolihoiton lopettamisesta / pidättäytymisestä

on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja lansopratsolihoiton hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Käytön yhteydessä voi esiintyä haittavaikutuksia, kuten heitehuimausta, kiertohuimausta, näköhäiriöitä ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.8). Tällöin reaktiokyky voi heikentyä.

4.8 Haittavaikutukset

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos		Trombosytopenia, eosinofilia, leukopenia	Anemia	Agranulosytoosi, pansytopenia	
Psyykkiset häiriöt		Masennus	Unettomuus, aistiharhat, sekavuus		Näköharhat
Hermosto	Päänsärky, heitehuimaus		Levottomuus, kiertohuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus, vapina		
Silmät			Näköhäiriöt		
Ruoansulatus-elimistö	Pahoinvointi, ripuli, mahakipu, ummetus, oksentelu, ilmavaivat, suun tai nielun kuivuminen, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)		Kielitulehdus, ruokatorven kandidiaasi, haimatulehdus, makuhäiriöt	Koliitti, suutulehdus	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymiarvojen suureneminen		Maksa-tulehdus, keltaisuus		
Iho ja ihonalainen kudος	Nokkosihottuma, kutina, ihottuma		Petekia, purppura, hiustenlähtö, <i>erythema multiforme</i> , valoherkkyys	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu; lihaskipu; lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks.			

		kohta 4.4)			
Munuaiset ja virtsatiet			Interstitiaali-nefriitti		
Sukupuolielimet ja rinnat			Gynekomastia		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Turvotus	Kuume, liihahikoilu, angioedeema, ruokahaluttomuus, impotenssi	Anafylaktinen sokki	
Tutkimukset				Kolesteroli- ja triglyseridiarvojen suureneminen, hyponatremia	Hypomagneemia (ks. kohta 4.4)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Lansopratsolin yliannostuksen vaikutuksia ihmiseen ei tunneta (joskin akuutti toksisuus on todennäköisesti vähäistä), joten hoito-ohjeita ei voida antaa. Tutkimuksissa on kuitenkin annettu lansopratsolia jopa 180 mg/vrk suun kautta ja jopa 90 mg/vrk laskimoon ilman merkitseviä haittavaikutuksia.

Lansopratsolin yliannostuksen mahdolliset oireet, ks. kohta 4.8.

Yliannostusta epäiltäessä potilasta on tarkkailtava. Lansopratsoli ei eliminoidu merkitsevästi hemodialyysissä. Mahalaukun tyhjentämistä sekä aktiivihiihen ja oireenmukaisen hoidon antamista tarpeen mukaan suositellaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC03

Lansopratsoli on mahalaukun protonipumpun estäjä. Se estää mahahapon muodostumisen viimeistä vaihetta estämällä H⁺/K⁺ATP-aasin toimintaa mahalaukun parietaalisoluissa. Esto on annoksesta riippuvainen ja korjautuva, ja vaikutus kohdistuu sekä basaaliseen että stimuloituun mahahapon eritykseen.

Lansopratsoli konsentroituu parietaalisoluihin ja aktivoituu niiden happamassa ympäristössä, jolloin se reagoi H⁺/K⁺ATP-aasin sulfhydryyliryhmän kanssa ja estää entsyymin toiminnan.

Vaikutus mahahapon eritykseen

Lansopratsoli estää spesifisesti parietaalisolujen protonipumppujen toimintaa. Kerta-annos lansopratsolia suun kautta estää noin 80 % pentagastrinin stimuloimasta mahahaponerityksestä. Lansopratsolin anto päivittäin seitsemän päivän ajan estää noin 90 % mahahaponerityksestä. Lansopratsolin vaikutus mahahapon basaaliseen eritykseen on vastaavanlainen. 30 mg:n kerta-annos lansopratsolia suun kautta vähentää basaalista eritystä noin 70 %, ja siten potilaiden oireet lievittyvät jo ensimmäisestä annoksesta alkaen. Toistuva anto kahdeksan päivän ajan vähentää basaalista eritystä noin 85 %. Yksi kapseli (30 mg) vuorokaudessa lievittää oireita nopeasti. Pohjukaissuolihaava paranee useimmiten kahdessa viikossa ja mahahaava ja refluksiesofagiitti neljässä viikossa. Lansopratsoli vähentää mahan happamuutta ja luo näin olosuhteet, joissa sopivat antibiootit voivat vaikuttaa tehokkaasti *H. pyloriin*.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia. Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

5.2 Farmakokinetiikka

Lansopratsoli on rasemaatti, jonka kaksi aktiivista enantiomeeria biotransformoituvat parietaalisolujen happamassa ympäristössä vaikuttavaan muotoon. Mahahappo inaktivoi lansopratsolin nopeasti, joten lansopratsoli annetaan suun kautta enteropäällysteisessä/-issä muodo(i)ssa systeemisen imeytymisen saavuttamiseksi.

Imeytyminen ja jakautuminen

Lansopratsolin kerta-annoksen biologinen hyötyosuus on suuri (80–90 %). Plasman huippupitoisuudet saavutetaan 1,5–2 tunnissa annosta. Ruokailu hidastaa lansopratsolin imeytymistä ja pienentää biologista hyötyosuutta noin 50 %. Lansopratsoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Tutkimuksissa on osoitettu, että avatuista kapseleista otetuilla rakeilla saavutetaan sama AUC-arvo kuin avaamattomalla kapselilla, jos rakeet sekoitetaan pieneen määrään appelsiini-, omena- tai tomaattimehua tai ruokalusikalliseen omena- tai päärynäsosetta tai ripotellaan ruokalusikalliseen jogurttia, vanukasta tai raejuustoa. Sama AUC-arvo on saavutettu myös antamalla omenamehuun sekoitetut rakeet nenä-mahaletkun kautta.

Biotransformaatio ja eliminaatio

Lansopratsoli metaboloituu suuressa määrin maksassa, ja metaboliitit erittyvät sekä munuaisten että sapen kautta. Lansopratsolin metaboliaa katalysoi lähinnä CYP2C19-entsyymi. Myös CYP3A4 osallistuu metaboliaan. Terveillä tutkimushenkilöillä eliminaation puoliintumisaika plasmassa on kerta-annoksen tai toistuvan annon jälkeen 1–2 tuntia. Toistuvasti annettun lansopratsolin ei ole todettu kertyvän terveiden henkilöiden elimistöön. Plasmasta on tunnistettu lansopratsolin sulfoni-, sulfidi- ja 5-hydroksyylijohdoksia. Nämä metaboliitit estävät eritystä vain hyvin vähän tai eivät lainkaan.

¹⁴C:llä leimatulla lansopratsolilla tehty tutkimus osoitti, että noin kolmannes annetusta säteilyannoksesta erittyi virtsaan ja kaksi kolmannesta ulosteeseen.

Iäkkäiden potilaiden farmakokinetiikka

Lansopratsolin puhdistuma on pienentynyt iäkkäillä potilailla, ja eliminaation puoliintumisaika on pidentynyt noin 50–100 %. Lansopratsolin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut iäkkäillä.

Pediatristen potilaiden farmakokinetiikka

Lansopratsolin farmakokinetiikkaa on arvioitu 1–17-vuotiailla lapsilla: altistus todettiin

samankaltaiseksi kuin aikuisilla silloin, kun annos oli 15 mg alle 30-kiloisille lapsille ja 30 mg tätä painavammille.

Altistus oli verrattavissa aikuisten altistukseen myös silloin, kun vähintään 2–3 kuukauden ja enintään yhden vuoden ikäisille lapsille annettiin lansopratsolia 17 mg/m² (kehon pinta-ala) tai 1 mg/painokilo.

Altistus on todettu lapsilla suuremmaksi kuin aikuisilla silloin, kun alle 2–3 kuukauden ikäisille imeväisille on annettu lansopratsolia kerta-annoksena joko 1,0 mg/painokilo tai 0,5 mg/painokilo.

Maksan vajaatoimintapotilaiden farmakokinetiikka

Terveisiin henkilöihin verrattuna lansopratsolialtistus kaksinkertaistuu lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla ja suurenee paljon tätäkin enemmän keskivaikeaa tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla.

Hitaat CYP2C19-metaboloijat

CYP2C19-entsyymien suhteen esiintyy geneettistä polymorfismia. Väestöstä 2–6 % on homotsygoottisia mutanti-CYP2C19-alleelin suhteen, joten heillä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Lansopratsolialtistus on hitailla metaboloijilla moninkertainen verrattuna nopeisiin metaboloijiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rotilla tehdyssä kahdessa karsinogeenisuustutkimuksessa lansopratsoli aiheutti annoksesta riippuvaista mahalaukun enterokromaffiinisolujen kaltaisten (ECL) solujen hyperplasiaa ja ECL-solujen karsinoideja. Nämä olivat yhteydessä mahahaponerityksen estosta johtuvaan hypergastrinemiaan.

Lisäksi havaittiin suolen metaplasiaa, kivesten välisolujen (Leydigin solujen) hyperplasiaa ja hyvänlaatuisia välisolukasvaimia. 18 kuukauden hoidon jälkeen havaittiin silmän verkkokalvon surkastumista. Tätä ei todettu apinoilla, koirilla eikä hiirillä.

Hiirillä tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa kehittyi annoksesta riippuvaista mahalaukun ECL-solujen hyperplasiaa, maksakasvaimia ja kiveksen verkon adenoomia.

Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys)
Natriumlauryylisulfaatti
Meglumiini
Mannitoli (E421)
Hypromelloosi
Makrogoli
Talkki
Polysorbaatti 80
Titaanidioksidi (E171)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri

Kapselikuori
Liivate
Titaanidioksidi (E171)

15 mg kapselit
Kinoliinikeltainen (E104)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Al/Al-läpipainopakkaus: 3 vuotta.

HDPE-tölkki: 4 vuotta. Käytä 6 kuukauden kuluessa avaamisesta.

6.4 Säilytys

Al/Al-läpipainopakkaus

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE-tölkki

Säilytä alle 30 °C.

Pidä tölkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaus:

15 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

30 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

HDPE-tölkki, jossa on polypropeenikansi. Kannessa on piidioksidigeeliä kuivausaineena.

15 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

30 mg: 7, 14, 28, 56 ja 98 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

15 mg: MTnr 30272

30 mg: MTnr 30273

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. kesäkuuta 2013

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2017