

2. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lansoprazol "Medical Valley", hårde enterokapsler 15 mg, til og med 56 stk.**

**0. D.SP.NR.**

 27175

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lansoprazol "Medical Valley"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver kapsel indeholder 15 mg lansoprazol.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 15 mg kapsel indeholder 100,474 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde enterokapsler

Uigennemsigtige, gule kappe- og krop-kapsler. Hver kapsel indeholder hvide eller næsten hvide mikrogranulater.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Symptomatisk gastroøsofageal reflukssygdom.

**4.2 Dosering og administration**

**Administration**

For at opnå optimal effekt skal Lansoprazol "Medical Valley" tages en gang daglig om morgenen. Lansoprazol "Medical Valley" skal tages mindst 30 minutter før indtagelse af føde (se pkt. 5.2). Kapslerne skal sluges hele sammen med væske.

Til patienter, der har svært ved at synke medicinen, anbefales det på grundlag af forsøg og klinisk praksis, at enterokapslerne åbnes, og granulaterne blandes med lidt vand eller æble-/tomatjuice eller drysses ud over en lille smule flydende mad (f.eks. yoghurt eller æblemos) for at gøre administrationen lettere. Enterokapslerne kan også åbnes og granulaterne blandes med 40 ml æblejuice til administration via en nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Lægemidlet skal administreres omgående, efter at suspensionen eller blandingen er lavet.

 **Dosering**

Symptomatisk gastroøsofageal reflukssygdom

Den anbefalede dosis er 15 mg eller 30 mg daglig. Lindring af symptomer opnås hurtigt. Individuel justering af dosis skal overvejes. Hvis symptomerne ikke lindres i løbet af 4 uger med en daglig dosis på 30 mg, anbefales yderligere undersøgelser.

Patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis til patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter med moderat eller svær leversygdom skal overvåges regelmæssigt, og der anbefales en reduktion på 50 % af den daglige dosis (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ældre patienter

På grund af nedsat clearance af lansoprazol hos ældre kan en justering af dosis være nødvendig baseret på individuelle behov. En daglig dosis på 30 mg til ældre må ikke overskrides, medmindre der er tvingende kliniske indikationer herfor.

Pædiatrisk population

Lansoprazol "Medical Valley" bør ikke anvendes til børn, da kliniske data er begrænsede (se også pkt. 5.2).

Behandling af småbørn under 1 år skal undgås, da de tilgængelige data ikke har vist gavnlige virkninger i behandlingen af gastroøsofageal reflukssygdom.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Lansoprazol må ikke administreres sammen med atazanavir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Som ved andre behandlinger af ulcus skal muligheden for malign gastrisk tumor udelukkes, inden behandling af ulcus ventriculi med lansoprazol påbegyndes, idet lansoprazol kan skjule symptomerne og forsinke diagnosen.

Lansoprazol skal anvendes med forsigtighed til patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

Nedsat ventrikelaciditet på grund af lansoprazol kan forventes at øge forekomsten af bakterier, der normalt er til stede i gastrointestinalkanalen. Behandling med lansoprazol kan medføre en let forhøjet risiko for gastrointestinale infektioner som for eksempel med Salmonella og Campylobacter.

Hos patienter med gastroduodenalsår skal muligheden for en infektion med H. pylori overvejes som en ætiologisk faktor.

Hvis lansoprazol anvendes i kombination med antibiotika til eradikationsbehandling af H. pylori, skal anvisningerne for brugen af disse antibiotika også følges.

På grund af de begrænsede sikkerhedsdata for patienter, der har været i vedligeholdelsesbehandling i mere end 1 år, skal der regelmæssigt foretages en gennemgang af behandlingen og en grundig afvejning af risici/fordele for disse patienter.

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af colitis hos patienter, der tager lansoprazol. I tilfælde af svær og/eller vedvarende diarré skal det derfor overvejes at seponere behandlingen.

Alvorlig hypomagnesiæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med PPI’er, såsom lansoprazol, i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde stille og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesiumerstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serummagnesium før opstart af PPI behandling og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller tager PPI’er samtidigt med digoxin eller andre lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Lansoprazol "Medical Valley". SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør [særnavn] seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Nedsat nyrefunktion

Akut tubulointerstitiel nefritis (TIN) er blevet observeret hos patienter, der tager lansoprazol, og kan optræde på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen med lansoprazol (se pkt. 4.8). Akut tubulointerstitiel nefritis kan udvikle sig til nyresvigt.

Lansoprazol bør seponeres i tilfælde af mistanke om TIN, og passende behandling bør straks iværksættes.

Da Lansoprazol "Medical Valley" indeholder saccharose, må patienter med sjældne arvelige problemer med fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption eller sucrase-isomaltase-insufficiens ikke anvende dette lægemiddel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lansoprazols effekt på andre lægemidler

Lægemidler med pH-afhængig absorption

Lansoprazol kan påvirke absorptionen af lægemidler, for hvilke gastrisk pH er vigtig for biotilgængeligheden.

Atazanavir

Et forsøg har vist, at samtidig administration af lansoprazol (60 mg en gang daglig) og atazanavir 400 mg til raske frivillige medførte en væsentlig reduktion af atazanavireksponeringen (en reduktion af AUC og Cmax på cirka 90 %). Lansoprazol må ikke administreres sammen med atazanavir (se pkt. 4.3).

Ketoconazol og itraconazol

Absorptionen af ketoconazol og itraconazol fra mave-tarmkanalen forstærkes af tilstedeværelsen af mavesyre. Administration af lansoprazol kan resultere i subterapeutiske koncentrationer af ketoconazol og itraconazol, og kombinationen skal undgås.

Digoxin

Samtidig administration af lansoprazol og digoxin kan medføre forhøjede plasmakoncentrationer af digoxin. Plasmakoncentrationerne af digoxin skal derfor overvåges og dosis af digoxin justeres, hvis det er nødvendigt, når behandling med lansoprazol påbegyndes og afsluttes.

Lægemidler, der metaboliseres af P450-enzymer

Lansoprazol kan øge plasmakoncentrationerne af lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4. Forsigtighed tilrådes ved kombination af lansoprazol med lægemidler, der metaboliseres af dette enzym og har et snævert terapeutisk vindue.

Theophyllin

Lansoprazol reducerer plasmakoncentrationen af theophyllin, hvilket kan formindske den forventede kliniske effekt af dosis. Der tilrådes forsigtighed ved kombination af de to lægemidler.

Tacrolimus

Samtidig administration af lansoprazol øger plasmakoncentrationerne af tacrolimus (et CYP3A- og P-gp-substrat). Eksponering for lansoprazol forhøjede gennemsnitseksponeringen for tacrolimus med op til 81 %. Overvågning af plasmakoncentrationerne af tacrolimus tilrådes, når samtidig behandling med lansoprazol påbegyndes og afsluttes.

Lægemidler, der transporteres af P-glycoprotein

Det er observeret, at lansoprazol hæmmer transportproteinet P-glycoprotein (P-gp) in vitro. Den kliniske relevans af dette kendes ikke.

Andre lægemidlers effekt på lansoprazol

Lægemidler, der hæmmer CYP2C19

Fluvoxamin

En reduktion af dosis kan overvejes, når lansoprazol kombineres med CYP2C19-hæmmeren fluvoxamin. Plasmakoncentrationerne af lansoprazol øges op til 4 gange.

Lægemidler, der inducerer CYP2C19 og CYP3A4

Enzyminducere, der påvirker CYP2C19 og CYP3A4, som for eksempel rifampicin og prikbladet perikum (hypericum perforatum), kan reducere plasmakoncentrationerne af lansoprazol markant.

Andet

Sukralfat/antacider

Sukralfat/antacider kan nedsætte lansoprazols biotilgængelighed. Derfor skal lansoprazol tages mindst 1 time efter, at disse lægemidler er taget.

Ingen klinisk signifikante interaktioner af lansoprazol med ikke-steroide antiinflammatoriske farmaka er blevet påvist. Der er dog ikke udført nogen formelle interaktionsforsøg.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen kliniske data vedrørende eksponering for lansoprazol under graviditet. Dyreforsøg indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, den embryonale/føtale udvikling, fødsel eller den postnatale udvikling.

Lansoprazol bør derfor ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om lansoprazol udskilles i modermælk. Dyreforsøg har vist, at lansoprazol udskilles i mælk.

En beslutning om, hvorvidt amning skal fortsættes/afbrydes, eller om behandling med lansoprazol skal fortsættes/afbrydes, skal tages under hensyntagen til barnets fordel af amning og kvindens fordel af behandling med lansoprazol.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Bivirkninger som for eksempel svimmelhed, vertigo, synsforstyrrelser og somnolens kan forekomme (se pkt. 4.8). I disse tilfælde kan reaktionsevnen være nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

Hyppighederne er defineret som almindelige (>1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100), sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000) og meget sjældne (<1/10.000).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Almindelige | Ikke almindelige | Sjældne | Meget sjældne | Ikke kendt |
| Blod og lymfesystem |  | Trompocyto­peni, eosinofili, leukopeni | Anæmi | Agranulocytose, pancytopeni |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  |  |  | Hypomagnesi­æmi (se pkt. 4.4) |
| Psykiske forstyrrelser |  | Depression | Søvnmangel, hallucinationer, konfusion |  | Visuelle hallucinationer |
| Nervesystemet | Hovedpine, svimmelhed |  | Rastløshed, vertigo, paræstesi, somnolens, tremor |  |  |
| Øjne |  |  | Synsforstyrrelser |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, diarré, abdominalsmerter, obstipation, opkastning, flatulens, mund- og halstørhed, benigne gastriske polypper |  | Glossitis, candidiasis oesophagi, pankreatitis, smagsforstyrrelser | Colitis, stomatitis |  |
| Lever og galdeveje | Stigning i leverenzymniveauer |  | Hepatitis, icterus |  |  |
| Hud og subkutane væv | Urtikaria, kløe, udslæt |  | Petekkier, purpura, hårtab, erythema multiforme, lysfølsomhed | Stevens-Johnson-syndrom, toksisk epidermal nekrolyse | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4). |
| Knogler, led, muskler og bindevæv  |  | Artralgi, myalgi |  |  |  |
| Nyrer og urinveje |  |  | Tubulointerstitiel nefritis (med mulig udvikling til nyresvigt) |  |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  |  | Gynækomasti |  |  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations­stedet  | Træthed | Ødem | Feber, hyperhidrose, angioødem, anoreksi, impotens | Anafylaktisk shock |  |
| Undersøgelser |  |  |  | Stigning i kolesterol- og triglyceridniveauer, hyponatriæmi |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Effekterne af overdosering med lansoprazol hos mennesker kendes ikke (selvom den akutte toksicitet sandsynligvis er lav), og der kan derfor ikke gives nogen behandlingsvejledning. Der er dog under forsøg givet daglige doser på op til 180 mg lansoprazol oralt og op til 90 mg lansoprazol intravenøst uden signifikante bivirkninger.

Se pkt. 4.8 for at få yderligere oplysninger om mulige symptomer på overdosering med lansoprazol.

I tilfælde af mistanke om overdosering skal patienten overvåges. Lansoprazol elimineres ikke signifikant ved hæmodialyse. Hvis det er nødvendigt, anbefales ventrikeltømning, aktivt kul og symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 HA

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Protonpumpehæmmere, ATC-kode: A02BC03.

Lansoprazol er en gastrisk protonpumpehæmmer. Den hæmmer den sidste fase af mavesyreproduktionen ved at hæmme aktiviteten af H+/K+-ATPase i mavens parietalceller. Hæmningen er dosisafhængig og reversibel, og effekten gælder både den basale og den stimulerede sekretion af mavesyre. Lansoprazol koncentreres i parietalcellerne og aktiveres i deres sure miljø, hvorefter det reagerer med sulfhydrylgruppen af H+/K+-ATPase og dermed hæmmer enzymaktiviteten.

Effekt på mavesyresekretion

Lansoprazol er en specifik hæmmer af protonpumpen i parietalcellen. En enkelt oral dosis på 30 mg lansoprazol hæmmer den pentagastrin-stimulerede mavesyresekretion med cirka 80 %. Efter gentagen daglig administration i syv dage opnås der en hæmning af mavesyresekretionen på cirka 90 %. Den har en tilsvarende effekt på den basale sekretion af mavesyre. En enkelt oral dosis på 30 mg reducerer den basale sekretion med cirka 70 %, og patienternes symptomer lindres derfor fra den allerførste dosis. Efter otte dages gentagen administration er reduktionen cirka 85 %. En hurtig symptomlindring opnås med en kapsel (30 mg) daglig, og de fleste patienter med ulcus duodeni kommer sig i løbet af 2 uger, mens patienter med ulcus ventriculi og refluksøsofagitis kommer sig i løbet af 4 uger. Ved at reducere ventrikelaciditeten skaber lansoprazol et miljø, i hvilket passende *antibiotika kan være effektive mod* H. pylori.

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling med protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Lansoprazol er et racemat af to aktive enantiomerer, der biotransformeres til den aktive form i parietalcellernes sure miljø. Eftersom lansoprazol hurtigt inaktiveres af mavesyre, administreres det oralt som enterogranulat for at opnå systemisk absorption.

Absorption og distribution

Lansoprazol udviser høj (80-90 %) biotilgængelighed med en enkelt dosis. Maksimale plasmakoncentrationer opnås i løbet af 1,5 til 2,0 timer. Indtagelse af føde sænker lansoprazols absorptionshastighed og reducerer dets biotilgængelighed med cirka 50 %. Plasmaproteinbindingen er 97 %.

Forsøg har vist, at granulater fra åbnede kapsler giver samme AUC som den intakte kapsel, hvis granulaterne blandes med en lille mængde appelsinjuice, æblejuice eller tomatjuice, der er blandet med en spiseskefuld æble- eller pæremos eller strøs over en spiseskefuld yoghurt, budding eller hytteost. Samme AUC er også påvist for granulater, der er blandet med æblejuice og administreret via en nasogastrisk sonde.

Biotransformation og elimination

Lansoprazol metaboliseres i vid udstrækning af leveren, og metabolitterne udskilles både ad nyre- og galderuterne. Lansoprazols biotransformation katalyseres hovedsageligt af enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrager også til biotransformationen. Elimineringshalveringstiden i plasma ligger mellem 1 til 2 timer hos raske personer efter administration af enkle eller multiple doser. Der er ikke tegn på akkumulering efter multiple doser administreret til raske personer. Sulfon-, sulfid- og 5-hydroxylderivater af lansoprazol er blevet fundet i plasma. Disse metabolitter har en meget lille eller ingen antisekrerende effekt.

Et forsøg med 14C-mærket lansoprazol indikerede, at cirka en tredjedel af den administrerede strålebehandling blev udskilt i urinen, og to tredjedele blev fundet i fæces.

Farmakokinetik hos ældre patienter

Lansoprazols clearance reduceres hos ældre patienter med en øget elimineringshalveringstid på cirka 50 % til 100 %. De maksimale plasmakoncentrationer steg ikke hos ældre patienter.

Farmakokinetik hos pædiatriske patienter

Evalueringen af farmakokinetikken hos børn i alderen 1-17 år viste en lignende eksponering sammenlignet med voksne, når der blev givet doser på 15 mg til personer, som vejede under 30 kg, og 30 mg til personer over 30 kg. Undersøgelsen af en dosis på 17 mg/m2 kropsoverflade eller 1 mg/kg kropsvægt viste også en lignende eksponering for lansoprazol hos børn i alderen 2-3 måneder op til 1 år sammenlignet med voksne.

Højere eksponering for lansoprazol sammenlignet med voksne er blevet set hos spædbørn yngre end 2-3 måneder med doser på både 1,0 mg/kg og 0,5 mg/kg kropsvægt administreret som en enkelt dosis.

Farmakokinetik ved nedsat leverfunktion

Eksponeringen for lansoprazol fordobles hos patienter med mildt nedsat leverfunktion og øges langt mere hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion.

Personer med nedsat CYP2C19-metabolisme

CYP2C19 er genstand for genetisk polymorfisme, og 2-6 % af befolkningen, der har en ringe metaboliseringsevne, er homozygoter for en mutant CYP2C19-allel og mangler derfor et funktionelt CYP2C19-enzym. Eksponeringen for lansoprazol er flere gange højere hos personer, der har en ringe metaboliseringsevne, end hos personer, som har en god metaboliseringsevne.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data afslører ingen særlige risici for mennesker baseret på konventionelle forsøg vedrørende sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, toksicitet over for reproduktion eller genotoksicitet.

I to carcinogenicitetsforsøg med rotter fremkaldte lansoprazol dosisrelateret gastrisk ECL-cellehyperplasi og ECL-cellecarcinoider forbundet med hypergastrinæmi på grund af hæmningen af syresekretion. Der blev også observeret intestinal metaplasi samt hyperplasi i Leydig-celler og godartede tumorer i Leydig-celler. Efter 18 måneders behandling blev der observeret retinalatrofi. Dette blev ikke set hos aber, hunde eller mus.

I carcinogenicitetsforsøg med mus blev der udviklet dosisrelateret gastrisk hyperplasi i ECL-celler samt levertumorer og adenom i rete testis.

Den kliniske relevans af disse fund kendes ikke.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Sukkerkugler (saccharose og majsstivelse)

Natriumlaurilsulfat

Meglumin

Mannitol (E421)

Hypromellose

Macrogol

Talcum

Polysorbat 80

Titandioxid (E171)

Methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E171)

Quinolingult (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

OPA-Al-PVC/Al blister

3 år.

HDPE-beholder

4 år.

Efter åbning: 6 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

OPA-Al-PVC/Al blister

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

HDPE-beholder

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

OPA-Al-PVC/Al blister

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 35 og 56 stk.

HDPE-beholder med silicagel tørremiddel indeholdt i polypropylenlåget

Pakningsstørrelser: 14, 28 og 56 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Medical Valley Invest AB

Brädgårdsvägen 28

236 32 Höllviken

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 46606

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 20. juni 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. februar 2023