

 1. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Zolt, hårde enterokapsler, 15 mg, pakningsstørrelser over 56 stk. og 30 mg**

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

 28117

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Zolt

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 15 mg: Hver kapsel indeholder 15 mg lansoprazol.

30 mg: Hver kapsel indeholder 30 mg lansoprazol.

 *Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:*

 Hver 15 mg kapsel indeholder 100,5 mg saccharose.

 Hver 30 mg kapsel indeholder 200,9 mg saccharose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Enterokapsler, hårde.

 Zolt 15 mg: Kapsler med en uigennemsigtig gul under- og overdel. Hver kapsel indeholder runde, hvide eller næsten hvide mikrogranulater.

 Zolt 30 mg: Kapsler med en uigennemsigtig hvid under- og overdel. Hver kapsel indeholder runde, hvide eller næsten hvide mikrogranulater.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Zolt 15 mg og 30 mg hårde enterokapslerer kun indiceret til voksne.

* Behandling af ulcus duodeni og ulcus ventriculi
* Behandling af halsbrand (refluksøsophagitis)
* Profylakse af refluksøsophagitis
* Eradikation af *Helicobacter pylori* *(H. pylori*) i kombination med passende antibiotika til behandling af *H. pylori*-associeret ulcus
* Behandling af NSAID-associeret benigne ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos patienter, der kræver fortsat NSAID-behandling
* Profylakse af NSAID-associeret benigne ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos risikopatienter som behøver fortsat behandling med NSAID (se pkt. 4.2)
* Zollinger-Ellisonsyndrom

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Behandling af ulcus duodeni:

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang dagligt i 2 uger. Patienter, der ikke helbredes fuldstændigt i løbet af denne periode, fortsætter behandlingen med den samme dosis i yderligere 2 uger.

Behandling af ulcus ventriculi:

Den anbefalede dosis er 30 mg én gang dagligt i 4 uger. Såret heler normalt i løbet af 4 uger, men patienter, der ikke helbredes fuldstændigt i løbet af denne periode, kan fortsætte behandlingen med den samme dosis i yderligere 4 uger.

Refluksøsophagitis:

 Den anbefalede dosis er 30 mg én gang dagligt i 4 uger. Patienter, der ikke helbredes fuldstændigt i løbet af denne periode, kan fortsætte behandlingen med den samme dosis i yderligere 4 uger.

 Profylakse af refluksøsophagitis:

 15 mg én gang dagligt. Om nødvendigt kan dosis øges op til 30 mg daglig.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

Når der skal vælges en passende kombinationsbehandling, er det vigtigt at tage officielle lokale retningslinjer i betragtning med hensyn til bakteriel resistens, varighed af behandling (normalt 7 dage, men nogle gange op til 14 dage) og hensigtsmæssig brug af antibakterielle midler.

Den anbefalede dosis er 30 mg Zolt 2 gange dagligt i 7 dage kombineret med en af følgende:

250-500 mg clarithromycin 2 gange dagligt + 1 g amoxicillin 2 gange dagligt

250 mg clarithromycin 2 gange dagligt + 400-500 mg metronidazol 2 gange dagligt.

Eradikation af *H. pylori* på op til 90 % opnås, når clarithromycin kombineres med Zolt og amoxicillin eller metronidazol.

Seks måneder efter vellykket eradikationsbehandling er risikoen for en ny infektion lav, og tilbagefald er derfor usandsynligt.

Anvendelse af et regime, bestående af 30 mg lansoprazol 2 gange dagligt, 1 g amoxicillin 2 gange dagligt og 400-500 mg metronidazol 2 gange dagligt, er også blevet undersøgt. Lavere eradikationsrater blev set ved brug af denne kombination end ved regimer, der omfattede clarithromycin. Regimet kan være velegnet til patienter, der ikke er i stand til at tage clarithromycin som en del af en eradikationsbehandling, når de lokale resistensrater for metronidazol er lave.

Behandling af NSAID-associeret benign ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos patienter, der kræver fortsat NSAID-behandling:

30 mg én gang dagligt i 4 uger. Patienter, der ikke helbredes fuldstændigt, kan fortsætte med behandlingen i yderligere 4 uger. Ved risikopatienter eller patienter med mavesår, der er vanskelige at få til at hele, bør det overvejes at forlænge behandlingen og/eller anvende en højere dosis.

Profylakse af NSAID-associeret ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos risikopatienter (for eksempel alder > 65 eller gastrisk eller duodenal ulcer i anamnesen), der behøver forlænget behandling med NSAID:

 15 mg én gang dagligt. Hvis behandlingen ikke er tilstrækkelig, bør en dosis på 30 mg én gang dagligt anvendes.

Zollinger-Ellison syndrom:

 Den anbefalede startdosis er 60 mg én gang dagligt. Dosis justeres individuelt, og behandlingen fortsættes, så længe det er nødvendigt. Doser på op til 180 mg dagligt har været anvendt. En daglig dosis på mere end 120 mg bør deles i 2 doser.

 Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

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*

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*

Brugen af Zolt frarådes til børn, da kliniske data er begrænsede (se pkt. 5.2) og det er ukendt om fundene fra de kliniske studier i unge dyr, er relevante for mennesker (se pkt. 5.3). Behandling af små børn under 1 år bør undgås, da tilgængelige data ikke har vist positiv effekt i behandlingen af gastroøsofageal reflukssygdom.

Administration

For at opnå optimal effekt skal Zolt tages én gang dagligt om morgenen, med undtagelse af, når det anvendes til *H. pylori*-eradikation, hvor behandlingen skal ske to gange dagligt, én gang om morgenen og én gang om aftenen. Zolt bør tages mindst 30 minutter før et måltid (se pkt. 5.2). Kapslerne synkes hele med væske. Kapslerne må ikke tygges eller knuses.

Til patienter med synkebesvær anbefales det på grundlag af studier og klinisk praksis, at kapslerne åbnes og granulatet blandes med en smule vand, æble-/tomatjuice eller drysses på flydende mad (f.eks. yoghurt eller æblemos) for at lette administrationen. Kapslerne kan også åbnes og granulatet blandes med 40 ml æblejuice, så administration kan ske gennem nasogastrisk sonde (se pkt. 5.2). Lægemidlet skal administreres omgående, efter at suspensionen eller blandingen er fremstillet.

**4.3 Kontraindikationer**

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Malign ventrielcancer

 Som ved andre behandlinger af ulcus, skal muligheden for malign gastrisk tumor udelukkes, inden der indledes behandling af gastrisk ulcus med lansoprazol, da lansoprazol kan maskere symptomerne og forsinke diagnosen.

Bakterielle gastrointestinale infektioner

Lansoprazol kan, ligesom alle protonpumpehæmmere (PPI), øge antallet af bakterier, der normalt er til stede i gastrointestinalkanalen. Dette kan øge risikoen for gastrointestinale infektioner grundet bakterier, såsom *Salmonella*, *Campylobacter* og, især hos indlagte patienter, *Clostridium difficile.*

Human immundefekt virus (HIV)-proteasehæmmere

Samtidig anvendelse af lansoprazol med HIV-proteasehæmmere, for hvilke absorptionen er afhængig af sur intragastrisk pH, såsom atazanavir og nelfinavir, frarådes grundet en signifikant reduktion i deres biotilgængelighed (se pkt. 4.5). Hvis samtidig anvendelse af lansoprazol med HIV-proteasehæmmere er uundgåelig anbefales nøje klinisk overvågning.

Hypomagnesiæmi

Sjældne tilfælde af svær hypomagnesiæmi er blevet rapporteret hos patienter i behandling med PPI’er som lansoprazol i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde et år. Der kan forekomme alvorlige tegn på hypomagnesiæmi såsom træthed, tetani, delirium, konvulsioner, svimmelhed og ventrikulær arytmi, men disse kan begynde snigende og kan blive overset. Hypomagnesiæmi kan føre til hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi (se pkt. 4.8). Hos de fleste påvirkede patienter forbedredes hypomagnesiæmi (og hypomagnesiæmi forbundet med hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi) efter magnesiumtilskud og seponering af PPI-præparatet.

Sundhedspersoner bør overveje at måle magnesiumkoncentrationen inden behandling med PPI og jævnligt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling, eller som tager PPI-præparater sammen med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet niveau af chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør behandlingen med lanzoprazol seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis niveauerne af CgA og gastrin ikke er vendt tilbage til referenceområdet efter den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Påvirkning af vitamin B12-optagelsen

Daglig behandling med et hvilket som helst syre-hæmmende lægemiddel over en længere periode (flere år) kan føre til malabsorption af vitamin B12 (cyanocobalamin) på grund af hypochlorhydri eller achlorhydri. Cyanocobalamin-mangel bør overvejes hos patienter med Zollinger-Ellison syndrom og andre patologiske hypersekretoriske tilstande, der kræver langvarig behandling, personer med reducerede kropsreserver eller ved risikofaktorer for reduceret absorption af vitamin B12 (såsom ældre) under længerevarende behandling eller hos hvem relevante kliniske symptomer er observeret.

Nedsat leverfunktion

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

Bakterielle gastrointestinale infektioner

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.

Langtidsbehandling

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.

Gastrointestinale lidelser

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.

Med undtagelse af patienter behandlet for udryddelse af *H. pylori*-infektion, hvis diarré vedvarer, bør administration af lansoprazol seponeres på grund af muligheden for mikroskopisk colitis med fortykkelse af kollagenbundtet eller infiltration af inflammatoriske celler, der er observeret i tyktarmens submucosa. I de fleste tilfælde forsvinder symptomer på mikroskopisk colitis ved seponering af lansoprazol.

Samtidig behandling med NSAID’er

Den forebyggende behandling af ulcus pepticum hos patienter, der kræver fortsat NSAID-behandling, skal begrænses til højrisikopatienter (f.eks. tidligere gastrointestinal blødning, perforation eller ulcus, fremskreden alder, samtidig brug af medicin, der er kendt for at øge sandsynligheden for bivirkninger i den øvre gastrointestinalkanal [f.eks. kortikosteroider eller antikoagulantia], tilstedeværelse af en alvorlig faktor for komorbiditet eller forlænget brug af de maksimalt anbefalede doser af NSAID).

Knoglefrakturer

Protonpumpehæmmere kan i beskedent omfang øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis de bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (>1 år). Observationsstudier tyder på, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer.

Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske retningslinjer, og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Svære kutane bivirkninger

Svære kutane bivirkninger, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med brugen af PPIer (se pkt. 4.8). Ved ordinering bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer samt monitoreres nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer på sådanne reaktioner, bør lansoprazol straks seponeres.

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 Zolt. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere (se pkt. 4.8).

Nedsat nyrefunktion

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

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

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactose-malabsorption og sucrase-isomaltase-mangel.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**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 andre lægemidler, for hvilke gastrisk surhed (pH) har en afgørende indflydelse for oral biotilgængelighed.

HIV-proteasehæmmere

Samtidig administration af lansoprazol og HIV-proteasehæmmere, for hvilke absorptionen er afhængig af sur intergastrisk pH, såsom atazanavir og nelfinavir, frarådes grundet en signifikant reduktion i deres biotilgængelighed (se pkt. 4.4).

Et studie har vist, at samtidig administration af lansoprazol (60 mg én gang dagligt) og atazanavir 400 mg til raske frivillige medførte en væsentlig reduktion af atazanavireksponeringen (en reduktion af AUC og Cmax på cirka 90 %).

Ketoconazol og itraconazol

Absorptionen af ketoconazol og itraconazol fra gastrointestinalkanalen 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.

Warfarin

Der har været rapporteret om øget INR og protrombintid hos patienter, der fik PPI-præparater og warfarin samtidig. Stigninger i INR og protrombintid kan medføre unormale blødninger og endda død. Patienter i samtidig behandling med lansoprazol og warfarin kan have behov for at blive monitoreret for stigninger i INR og protrombintid.

Theophyllin

Lansoprazol reducerer plasmakoncentrationen af theophyllin, hvilket kan reducere den forventede kliniske effekt af dosis. Patienter skal monitoreres ved samtidig administration af lansoprazol og theophyllin.

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 %.

Monitorering 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 bør 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**

Methotrexat

Samtidig anvendelse med højdosis methotrexat kan øge og forlænge serumkoncentrationerne af methotrexat og/eller dets metabolitter, hvilket muligvis kan føre til toksicitet af methotrexat.

Sucralfat/antacida

Sucralfat/antacida kan nedsætte biotilgængeligheden af lansoprazol. Derfor skal lansoprazol tages mindst 1 time efter, at disse lægemidler er taget.

Non-steroide antiinflammatoriske lægemidler

Der er ikke blevet påvist klinisk signifikante interaktioner mellem lansoprazol og non-steroide antiinflammatoriske lægemidler. Der er dog ikke udført nogen formelle interaktionsstudier.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

 Graviditet

 Der foreligger ingen kliniske data vedrørende eksponering for lansoprazol under graviditet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, embryonal/føtal udvikling, fødsel eller postnatal udvikling.

 Derfor frarådes brugen af lansoprazol under graviditet.

 Amning

 Det er ukendt, om lansoprazol/metabolitter udskilles i human brystmælk. Dyrestudier har vist udskillelse af lansoprazol i brystmælk.

 Der bør tages beslutning om enten at fortsætte/afbryde amningen eller fortsætte/seponere behandlingen med lansoprazol under hensyntagen til fordelen ved amning for barnet og fordelen ved behandlingen med lansoprazol for kvinden.

Fertilitet

 Der foreligger ingen humane data vedrørende lansoprazols effekt på fertilitet. Reproduktionsstudier med gravide rotter og kaniner viste ingen lansoprazol-relateret forringelse af fertiliteten.

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

 Ikke mærkning.

 Der kan forekomme bivirkninger i form af svimmelhed, synsforstyrrelser og træthed (se pkt. 4.8). Under disse omstændigheder kan reaktionsevnen være nedsat.

**4.8 Bivirkninger**

 Hyppighederne har følgende definitioner: meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1 000 til <1/100), sjælden (≥1/10 000 til <1/1 000) og meget sjælden (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Almindelig** | **Ikke alminde­lig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  | Trombo­cytopeni\*, eosinofili, leukopeni\* | Anæmi | Agranulo­cytose\*, pancytopeni\* |  |
| **Immunsystemet** |  |  |  | Anafylaktisk shock\* |  |
| **Metabolisme og ernæring**  |  |  |  | Hyponatriæmi\* | Hypo-magnesiæmi\*, hypocalcæmi \* ϯ, hypokaliæmi \* ϯ (se pkt. 4.4) |
| **Psykiske forstyrrelser** |  | Depres­sion | Insomni, hallucinationer, konfusion |  | Visuelle hallucinationer |
| **Nervesystemet** | Hovedpine, svimmelhed |  | Rastløshed, vertigo, paræstesi, somnolens, tremor |  |  |
| **Øjne** |  |  | Synsforstyrrel-ser |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Kvalme, diarré, mavesmerter, obstipation, opkastning, flatulens, mund- og halstørhed, benigne gastriske polypper |  | Glossitis, Candidiasis i oesophagus, pankreatitis, smagsforstyrrel-ser | Colitis\*, stomatitis |  |
| **Lever og galdeveje** | Stigning i leverenzym­niveauer |  | Hepatitis, ikterus |  |  |
| **Hud og subkutane væv** | Urtikaria, kløe, udslæt |  | Petekkier, purpura, hårtab, erythema multiforme,lysfølsomhed | Stevens-Johnson’s syndrom\*‡, toksisk epidermal nekrolyse\*‡ | Subakut kutan lupus erythe-matosus\* ‡, lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)\*  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi, myalgi, fraktur på hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| **Nyrer og urinveje** |  |  | Tubulointersti-tiel nefritis (med mulig udvikling til nyresvigt) |  |  |
| **Det reproduktive system og mammae** |  |  | Gynækomasti |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet** | Træthed | Ødemer | Feber, hyperhidrose, angioødem, anoreksi, impotens |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  |  | Stigning i kolesterol- og triglycerid­niveauer  |  |

\*Hændelser efter markedsføring

ϯ Hypocalcæmi og/eller hypokaliæmi kan være relateret til forekomsten af hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4)

‡ Se pkt. 4.4

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**

 Virkningerne af overdosering med lansoprazol hos mennesker kendes ikke (selvom den akutte toksicitet sandsynligvis er lav), og der kan derfor ikke gives vejledning om behandling. Daglige doser på op til 180 mg lansoprazol oralt og op til 90 mg lansoprazol intravenøst er dog blevet administreret i studier uden signifikante bivirkninger.

 Der henvises til pkt. 4.8 for mulige symptomer på overdosering med lansoprazol.

 I tilfælde af mistanke om overdosering skal patienten overvåges. Lansoprazol bliver ikke signifikant elimineret ved hæmodialyse. Om nødvendigt anbefales ventrikeltømning, administration af aktivt kul og symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod mavesår og gastro-oesophageal reflux (gord), protonpumpehæmmere, ATC-kode: A02B C03.

Lansoprazol er en gastrisk protonpumpehæmmer. Det hæmmer det sidste trin i dannelsen af mavesyre ved at hæmme aktiviteten af H+/K+ ATPase i mavens parietalceller. Hæmningen er dosisafhængig og reversibel, og virkningen gælder for både basal og stimuleret sekretion af mavesyre.

 Lansoprazol er koncentreret i parietalcellerne og aktiveres i det sure miljø, hvorefter det reagerer med sulfydrylgruppen af H+/K+ATPase, hvilket medfører hæmning af enzymaktiviteten.

Virkning på sekretion af mavesyre

 Lansoprazol er en specifik hæmmer af parietalcellens protonpumpe. En enkelt oral 30 mg dosis lansoprazol hæmmer pentagastrinstimuleret mavesyresekretion med omkring 80 %. Efter gentagen daglig administration i 7 dage, opnås cirka 90 % hæmning af mavesyresekretionen. Det har en tilsvarende virkning på den basale sekretion af mavesyre. En enkelt oral dosis på 30 mg nedsætter basal sekretion med omkring 70 %, og patientens symptomer lindres dermed allerede fra den allerførste dosis. Efter 8 dage med gentagen administration er reduktionen cirka 85 %. Hurtig symptomlindring opnås med én kapsel (30 mg) dagligt, og de fleste patienter med ulcus duodeni bliver raske i løbet af 2 uger og patienter med ulcus ventriculi og refluksøsophagitis 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 tyder på, 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 fordeling

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 %.

Studier har vist, at granulater fra åbnede kapsler har samme biotilgængelighed som den intakte kapsel, hvis granulaterne blandes med en lille mængde appelsinjuice, æblejuice eller tomatjuice, der er blandet med en skefuld 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 via nyrerne og galdevejene. Lansoprazols biotransformation katalyseres hovedsageligt af enzymet CYP2C19. Enzymet CYP3A4 bidrager også til biotransformationen. Eliminationshalveringstiden i plasma ligger mellem 1 til 2 timer hos raske personer efter administration af enkelte 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 studie 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 eliminationshalveringstid 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 legemsoverflade eller 1 mg/kg legemsvægt viste også en lignende eksponering for lansoprazol hos børn i alderen fra 2-3 måneder og 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 legemsvægt administreret som en enkelt dosis.

Farmakokinetik ved nedsat leverfunktion

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

Personer med nedsat CYP2C19-metabolisme

CYP2C19 er genstand for genetisk polymorfi, 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 viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet samt reproduktionstoksicitet.

I to karcinogenicitetsstudier med rotter fremkaldte lansoprazol dosisrelateret gastrisk enterochromaffin lignende (ECL)-cellehyperplasi og ECL-cellecarcinoider, der blev forbundet med hypergastrinæmi på grund af hæmningen af syresekretion.

Intestinal metaplasi, hyperplasi i Leydig-celler og godartede tumorer i Leydig-celler blev også observeret. Efter 18 måneders behandling blev der observeret retinal atrofi. Dette blev ikke set hos aber, hunde eller mus.

I karcinogenicitetsstudier 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.

Undersøgelser i unge dyr

Hos unge rotter blev lansoprazol administreret fra postnatal dag 7 (alder svarende til nyfødte mennesker) til postnatal dag 62 (alder svarende til ca. 14 år hos mennesker).

Studier i juvenile rotter (8-ugers studie, 6-ugers toksikokinetisk dosistitreringsstudie, udviklingssensitivitetsstudie) har vist en øget forekomst af fortykkelse af hjerteklappen. Fundene reverserede eller tenderede mod reversibilitet efter en 4-ugers lægemiddelfri restitutionsperiode. Rotter yngre end postnatal dag 21 (alder tilsvarende cirka 2 år for mennesker) var mere tilbøjelige til at udvikle fortykkelse af hjerteklappen. Sikkerhedsmarginen for den forventede eksponering i mennesker er 3 til 6 gange eksponeringen i studierne med unge dyr, baseret på AUC i *no-observed-effect-level* (NOEL) (8-ugers studie, 6-ugers toksikokinetisk dosistitreringsstudie) eller *lowest-observed-effect-level* (LOEL) (udviklingssensitivitetsstudie).

Disse studier har også vist ændringer i mandligt reproduktivt væv (testikler og epididymis). Desuden er vækstretardering blevet registreret enten hos hanner eller hos hunrotter, men kun hos hanner førte dette til forsinket fortykkelse af den femorale epifyseskive.

Relevansen af disse fund for pædiatriske patienter yngre end 12 år er ikke kendt.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Sukkerkugler (saccharose og majsstivelse)

 Natriumlaurilsulfat

 Meglumin

 Mannitol (E421)

 Hypromellose

 Talcum

 Polysorbat 80

 Titandioxid (E171)

 Metacrylsyre-ethylacrylat copolymer

 *Kapselskal*

 Gelatine

 Titandioxid (E171)

Kun 15 mg: Quinolingult (E104)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 Al/Al blisterpakning: 3 år

HDPE-beholder: 4 år. Anvendes 6 måneder efter anbrud.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Al/Al blisterpakning:

 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**

 15 mg:

Al/Al blisterpakning:

98 kapsler

 HDPE-beholder med propylenlåg med silicagel som tørremiddel:

98 kapsler

30 mg:

Al/Al blisterpakning:

7, 14, 28, 56 og 98 kapsler

 HDPE-beholder med propylenlåg med silicagel som tørremiddel:

7, 14, 28, 56 og 98 kapsler

 Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orion Corporation

 Orionintie 1

 FI-02200 Espoo

 Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 15 mg: 49823

30 mg: 49824

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 16. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 1. maj 2024