

## **PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ, LÉKOVÝCH FOREM, OBSAHŮ LÉČIVÝCH LÁTEK V LÉČIVÝCH  
PŘÍPRAVCÍCH, ZPŮSOBU PODÁNÍ, ŽADATELŮ A DRŽITELŮ ROZHODNUTÍ  
O REGISTRACI V ČLENSKÝCH STÁTECH**

| <u>Členský stát</u> | <u>Držitel rozhodnutí<br/>o registraci</u>            | <u>Žadatel</u>                                        | <u>Obchodní název</u>                                  | <u>Obsah<br/>léčivých látek</u> | <u>Léková forma</u>           | <u>Způsob podání</u> |
|---------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------|
| Belgie              | -                                                     | HEXAL AG<br>Industriestraße 25<br>D-83607 Holzkirchen | Lansoprazole BEXAL 15 mg<br>gélules gastro-resistantes | 15 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
|                     |                                                       |                                                       | Lansoprazole BEXAL 30 mg<br>gélules gastro-resistantes | 30 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
|                     |                                                       |                                                       | Lansoprazol HEXAL                                      | 30 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
| Německo             | -                                                     | HEXAL AG<br>Industriestraße 25<br>D-83607 Holzkirchen | Lansoprazol HEXAL 15 mg<br>Hartkapseln                 | 15 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
|                     |                                                       |                                                       | Lansoprazol HEXAL 30 mg<br>Hartkapseln                 | 30 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
| Finsko              | HEXAL AG<br>Industriestraße 25<br>D-83607 Holzkirchen | -                                                     | Lansopon 15mg                                          | 15 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
|                     |                                                       |                                                       | Lansopon 30 mg                                         | 30 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
| Lucembursko         | -                                                     | HEXAL AG<br>Industriestraße 25<br>D-83607 Holzkirchen | Lansoprazol HEXAL 15 mg<br>Hartkapseln                 | 15 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |
|                     |                                                       |                                                       | Lansoprazol HEXAL 30 mg<br>Hartkapseln                 | 30 mg                           | Enterosolventní tvrdá tobolka | Perorální podání     |

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ LANSOPON 15 MG, 30 MG, ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY (viz příloha I)

Léčivé přípravky Lansopon 15 mg, 30 mg, enterosolventní tvrdé tobolky byly předány k arbitráži podle článku 29 směrnice Rady 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů na základě připomínky, kterou vzneslo Německo v rámci postupu vzájemného uznávání s Finskem jako referenčním členským státem. Připomínka se týkala nesrovnalostí při porovnání dávkování referenčních přípravků.

#### Eradikace *H. pylori* a hojení peptického vředu

Eradikace *H. pylori* se jeví jako konečná léčba vředu dvanáctníku a většiny žaludečních vředů. Eradikace se rovněž osvědčila jako prevence recidivy vředu, a to bez jakékoli podpůrné antisekretorické léčby.

Lansoprazole 30 mg v kombinaci s 1 g amoxicilinu, 250 nebo 500 mg klaritromycinu, nebo 400 mg metronidazolu dvakrát denně byl spojován s mírou eradikace v rozsahu od 71 do 94 %. V dobře navržených studiích bylo procento vyléčených vředů obecně vyšší než 80 %. Předběžné údaje naznačují, že eradikační terapie postavená na lansoprazolu je účinná u dětí a starších osob. Trojkombinační terapie s inhibítorem protonové pumpy, klaritromycinem a amoxicilinem nebo metronidazolem, jsou nejrozšířenějšími akceptovanými terapiemi infekce vyvolané *Helicobacter pylori*. Kombinace lansoprazolu s jedním nebo dvěma antibiotiky přináší srovnatelnou eradikaci *H. pylori*. Čtrnáctidenní trojkombinační terapií založenou na inhibítoru protonové pumpy bylo dosaženo lepších výsledků než při 7denním režimu.

Metaanalýzou studií srovnávajících účinnost jednotýdenních trojkombinačních terapií, podávaných dvakrát denně, s inhibítorem protonové pumpy klaritromycinem (C) a amoxicilinem (A) s terapiemi s inhibítorem protonové pumpy klaritromycinem a nitroimidazolem (N) (PCN) byl prokázán srovnatelný efekt ve vztahu k eradikaci *H. pylori*.

Kombinací lansoprazolu s antibiotiky buď v dvojkombinační, nebo trojkombinační terapii byla prokázána eradikace *H. pylori* v rozsahu od 80 do 90 %. Trojkombinační terapie umožňuje eradikaci *H. pylori* u více než 85 % pacientů s peptickým vředem.

#### Posouzení přínosu a rizika

Dostupné údaje podporují použití kombinace lansoprazol-amoxicilin-klaritromycin jako terapie první volby. V případě rezistence na klaritromycin, nebo selhání léčby, lze použít kombinaci lansoprazol-amoxicilin-metronidazol a v případě alergie na beta-laktamy je vhodná kombinace lansoprazol-klaritromycin-metronidazol. Aby se zabránilo selhání léčby, je však třeba vzít v úvahu místní charakteristiku antibakteriální rezistence a místní pokyny.

Poměr rizika a přínosu přípravků Lansopon 15 mg, 30 mg je považován za uspokojivý za předpokladu, že příslušné informace týkající se eradikační terapie *H. pylori* jsou zahrnuty v souhrnu údajů o přípravku.

#### ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že,

- obsahem odkazu bylo dohodnout se na souhrnu údajů o přípravku s ohledem na dávkování zaměřené na eradikační terapii *H. pylori*,
- souhrn údajů o přípravku navržený žadatelem byl posouzen na základě předložené dokumentace a vědecké diskuse v rámci výboru,

Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil udělit rozhodnutí o registraci s dodatky k souhrnu údajů o přípravku, uvedenými v příloze III pro Lansopon a související názvy (viz příloha I).

**PŘÍLOHA III**  
**ZMĚNĚNÝ SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**  
**REFERENČNÍHO ČLENSKÉHO STÁTU**

**Poznámka:** Tento souhrn údajů o přípravku (SPC) tvořil přílohu rozhodnutí Komise o článku 29 týkajícího se předložení návrhu pro léčivé přípravky obsahující lansoprazol. V té době se jednalo o platné znění textu.

Poté, co Komise přijme rozhodnutí, aktualizují příslušné orgány členských států informaci o přípravku dle požadavků. Proto se tento SPC nemusí nutně shodovat se současným zněním textu.

## 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lansoprazol a související názvy (viz Příloha I), 15 mg enterosolventní tvrdá tobolka

Lansoprazol a související názvy (viz Příloha I), 30 mg enterosolventní tvrdá tobolka

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lansoprazolum 15 nebo 30 mg v jedné tvrdé tobolce.

[Bude doplněno na národní úrovni]

Pomocné látky viz 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka

15 mg:

Neprůhledná, žlutá tvrdá želatinová tobolka obsahující pelety s enterickým povlakem.

30 mg:

Neprůhledná, bílá tvrdá želatinová tobolka obsahující pelety s enterickým povlakem.

[Bude doplněno na národní úrovni]

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

- Léčba duodenálního a žaludečního vředu potvrzeného endoskopií nebo radiografií.
- Léčba refluxní esofagitidy.
- Dlouhodobá profylaxe refluxní esofagitidy.
- Eradikace *Helicobacter pylori* při souběžném provádění léčby příslušnými antibiotiky a prevence relapsu peptických vředů u pacientů se vředy spojenými s *H.pylori*.
- Zollingerův-Ellisonův syndrom.

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Léčba duodenálního vředu:

Doporučená denní dávka je 30 mg jednou denně po 2 týdny. U pacientů, kteří se během této doby neuzdraví, se musí pokračovat v podávání medikace ve stejné dávce po další dva týdny.

#### Léčba žaludečního vředu:

Doporučená denní dávka je 30 mg jednou denně po 4 týdny. Vřed se obvykle zahojí za 4 týdny, ale u pacientů, kteří se během této doby neuzdraví, se musí pokračovat v podávání medikace ve stejné dávce po další 4 týdny.

#### Léčba refluxní esofagitidy:

Doporučená denní dávka lansoprazolu je 30 mg jednou denně po 4 týdny. U pacientů, kteří se během této doby neuzdraví, se může pokračovat v podávání medikace ve stejné dávce po další 4 týdny.

#### Profylaxe refluxní esofagitidy:

15 mg jednou denně. Dávku lze zvýšit až na 30 mg denně v případě potřeby.

### Eradikace *Helicobacter pylori*:

30 mg lansoprazolu 2 krát denně po jeden týden společně s jednou z následujících tří kombinací:

- a) amoxicilin 1 g dvakrát denně a klaritromycin 500 mg dvakrát denně,
- b) klaritromycin 250 mg dvakrát denně a metronidazol 400-500 mg dvakrát denně,
- b) amoxicilin 1 g dvakrát denně a metronidazol 400-500 mg dvakrát denně,

Je třeba zvážit oficiální místní pokyny (například národní doporučení) týkající se rezistence bakterií a vhodného použití a předepisování antibakteriálních léčiv.

### Zollingerův-Ellisonův syndrom:

Doporučená výchozí dávka je 60 mg jednou denně. Dávka by se měla individuálně upravovat a léčba by měla pokračovat po nezbytně dlouhou dobu. Byly použity denní dávky až do 180 mg. Jestliže požadovaná denní dávka překročí 120 mg, měla by se podávat ve dvou oddělených dávkách.

### Ledvinná nebo jaterní nedostatečnost:

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutné dávku nijak upravovat. Normální denní dávka 30 mg by se však u těchto pacientů neměla překročit. U pacientů s mírnou až středně závažnou poruchou funkce jater je třeba při podávání lansoprazolu postupovat opatrně. U pacientů s mírnou poruchou funkce by dávka neměla překročit 30 mg. U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater by se tato dávka měla omezit na 15 mg denně. Pro nedostatek údajů o pacientech se závažnou poruchou funkce jater by tito pacienti neměli být lansoprazolem léčeni (viz bod 4.4. „Zvláštní upozornění a opatření pro použití“)

### Děti:

Lansoprazol se u dětí nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost u této populace nebyla stanovena.

Starší pacienti: Díky opožděné eliminaci lansoprazolu u starších pacientů možná bude nezbytné podávat léčbu v dávkách 15 až 30 mg upravených podle individuálních požadavků. Ovšem denní dávka u starších pacientů by neměla překročit 30 mg.

Tobolky se polykají celé a zapíjejí se tekutinou. Tobolky se mohou vyprázdnit, ale obsah se nesmí žvýkat ani drtit. Souběžný příjem potravy zpomaluje a snižuje absorpci lansoprazolu. Toto léčivo má nejlepší účinek, když se užívá na prázdný žaludek.

## **4.3. Kontraindikace**

Přecitlivělost na lansoprazol nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku.

## **4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Diagnóza gastroduodenálních vředů a refluxní ezofagitidy se musí potvrdit endoskopií nebo jinými vhodnými diagnostickými prostředky. Refluxní ezofagitida nesmí být přítomna jako ulcerace a/nebo vizuální poškození, proto v určitých případech endoskopie samotná nemusí být dostačující.

Před zahájením léčby žaludečního vředu lansoprazolem je nutno vyloučit možnost maligního tumoru žaludku, protože lansoprazol může příznaky maskovat a zpozdit diagnózu.

Lansoprazol by měl být podáván opatrně pacientům se závažnou poruchou funkce jater. (Viz bod 4.2 „Dávkování a způsob podání“)

Lansoprazol má podobný mechanismus působení jako omeprazol a oba zvyšují pH žaludku, následující výrok je učiněn na základě analogie s omeprazolem. Snížená gastrická acidita způsobená lansoprazolem zvyšuje v žaludku počet bakterií normálně přítomných v gastrointestinálním traktu. Léčba lansoprazolem může vést k mírně zvýšenému riziku infekcí gastrointestinálního traktu, například *salmonelami* a *campylobacterem*.

U pacientů trpících gastroduodenálními vředy je třeba zvážit možnost infekce *H. pylori* jako etiologického faktoru.

*Kvůli omezeným údajům o bezpečnosti u pacientů na udržovací léčbě po dobu delší než 1 rok je třeba u nich pravidelně provádět pravidelnou kontrolu léčby a důkladné hodnocení výhod vzhledem k riziku (viz „5.3 Preklinická data ve vztahu k bezpečnosti přípravku“).*

Jestliže dojde k poruchám vizu během dlouhodobého užívání (>1 rok), je třeba se obrátit na oftalmologa.

Tento léčivý přípravek nesmí užívat pacienti se vzácnou hereditární intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo insuficiencí sacharázy-izomaltázy.

#### **4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

##### *Léčiva související s cytochromem P450*

Protože je lansoprazol metabolizován prostřednictvím enzymového systému metabolizujícím léčivo související s cytochromem P450 (CYP2C19 a CYP3A4), může dojít k interakcím s léčivými metabolizovanými stejným enzymovým systémem.

Působení jiných léčiv na lansoprazol

##### *Léčiva, která inhibují CYP2C19*

Léčiva, která inhibují CYP2C19, mohou zvyšovat koncentraci lansoprazolu v plazmě. Fluvoxamin, inhibitor CYP2C19, zvyšoval koncentraci lansoprazolu v plazmě až čtyřnásobně.

##### *Léčiva, která inhibují CYP3A4*

Léčiva, která inhibují CYP3A4, například ketokonazol, itraconazol, inhibitory proteázy, makrolidy, atd. mohou výrazně zvyšovat koncentrace lansoprazolu v plazmě.

Působení lansoprazolu na jiná léčiva

##### *Ketokonazol a itraconazol*

Absorpce ketokonazolu a itraconazolu z gastrointestinálního traktu je podporována přítomností žaludeční kyseliny. Podávání lansoprazolu může vést k nižším než terapeutickým koncentracím ketokonazolu a itraconazolu, přičemž této kombinaci je třeba se vyhnout. Účinek se může rovněž projevit v případě, že je lansoprazol kombinován s jinými léčivými, jejichž absorpce závisí na pH.

##### *Digoxin*

Společné podávání lansoprazolu a digoxinu může vést ke zvýšeným koncentracím digoxinu v plazmě. Proto je třeba u pacientů užívajících digoxin sledovat koncentrace v plazmě a dávku digoxinu upravit v případě potřeby.

##### Léčiva metabolizovaná CYP3A4

Lansoprazol může způsobit zvýšené koncentrace léčiv metabolizovaných CYP3A4 v plazmě. Při kombinaci lansoprazolu s léčivými, která jsou tímto enzymem metabolizována, je třeba postupovat opatrně.

##### *Tacrolimus*

Společné podávání s lansoprazolem zvyšuje plazmatické koncentrace tacrolimu (CYP3A a substrát P-gp). Expozice lansoprazolu zvýšila průměrnou expozici tacrolimu až o 81 %. Sledování koncentrací tacrolimu v plazmě se doporučuje při zahájení či ukončení souběžné léčby lansoprazolem.

### *Karbamazepin*

Během kombinované léčby karbamazepinem (substrát CYP3A) a lansoprazolem je třeba postupovat s opatrností. Kombinace léčiv může vést ke zvýšeným koncentracím karbamazepinu, a dále ke sníženým koncentracím lansoprazolu.

### *Fenytoin*

Studie prokázaly, že dávkování fenytoinu (CYP2C19 a substrát CYP2C9) by se muselo snížit při současném podávání s lansoprazolem. Při zahájení či ukončení léčby lansoprazolem se doporučuje postupovat opatrně a sledovat koncentrace fenytoinu v plazmě.

### *Warfarin*

Při zahájení či ukončení souběžné léčby lansoprazolem u pacientů též léčených warfarinem se doporučuje postupovat opatrně a zajistit zvýšenou frekvenci sledování.

### *Theofylin*

Lansoprazol způsobuje 14 % snížení koncentrací theofylinu v plazmě. U individuálních pacientů lze dosáhnout klinicky významného snížení. Při kombinaci těchto dvou léčiv je třeba zachovávat opatrnost.

Klinicky signifikantní interakce lansoprazolu s nesteroidními protizánětlivými léčivy nebo diazepamem nebyly prokázány, ačkoliv formální interakční studie s lansoprazolem a NSAID (nesteroidní protizánětlivá léčiva) prováděny nebyly.

Biologickou dostupnost lansoprazolu mohou snižovat antacida a sukralfát. Lansoprazol je proto třeba podávat nejméně jednu hodinu před nimi nebo po nich.

Zjistilo se, že lansoprazol inhibuje transportní protein, P-glykoprotein (Pgp) in vitro. Není možné vyloučit, že lansoprazol může nepříznivě ovlivňovat transport prostřednictvím tohoto proteinu, což vede ke zvýšeným koncentracím P-gp substrátů, například digoxinu, v plazmě.

Při kombinaci lansoprazolu s léčivy, která mají úzký terapeutický index, je třeba postupovat opatrně, protože účinek lansoprazolu na metabolismus jiných léčiv nebyl zkoumán ve velkém rozsahu.

Terapie infekce *Helicobacter pylori* má za cíl kombinaci se souběžným podáváním lansoprazolu, klaritromycinu a dalších antibiotik. Vliv takového kombinovaného podávání nebyl dosud systematicky zkoumán. Jako předběžné opatření z důvodů teoretických znalostí se musí předpokládat zvýšené interakce s dalšími léčivy. Doporučuje se proto sledování sérových koncentrací dalších léčivých přípravků zjišťované během jednotýdenní eradikační terapie. To zejména platí pro ty léčivé přípravky, které jsou metabolizovány i systémem cytochromu P450.

Při eradikační terapii byly prozatím zjištěny následující interakce mezi lansoprazolem a jedním/dvěma antibiotiky:

| <b>Společně podávané léčivé přípravky</b> | <b>Dávkování a doba společného podávání</b> | <b>Účinek*</b>                                                                                                              |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>lansoprazol + klaritromycin</b>        | 30 mg +500 mg třikrát denně po 5 dnů        | Zvýšené koncentrace metabolitů klaritromycinu v plazmě o 16 %, zvýšená biologická dostupnost lansoprazolu o 19 % až na 32 % |
| <b>lansoprazol + amoxicilin</b>           | 30 mg +1 000 mg třikrát denně po 5 dnů      | Zpomaluje absorpci amoxicilinu                                                                                              |
| <b>lansoprazol + metronidazol</b>         | Dosud nebyla zkoumána                       |                                                                                                                             |

|                                                 |                                                  |                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>lansoprazol + klaritromycin + amoxicilin</b> | 30 mg + 500 mg + 1 000 mg dvakrát denně po 5 dnů | Zvýšená biologická dostupnost a poločas lansoprazolu o 30 % v obou případech; zvýšené koncentrace metabolitu klaritromycinu o 30 % v plasmě |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*Účinky klaritromycinu na farmakokinetiku lansoprazolu budou pravděpodobně závislé na genotypu CYP2C19 pacienta. Špatný metabolizér by měl význačnější účinky než metabolizér extenzivní.

Příjem stravy snižuje biologickou dostupnost lansoprazolu: doporučuje se užívat lansoprazol před jídlem.

#### 4.6. Těhotenství a kojení

Pro lansoprazol neexistují žádné klinické údaje o účincích v těhotenství. Studie na zvířatech nenaznačují přímý ani nepřímý škodlivý účinek na těhotenství, vývoj embrya nebo plodu, porod nebo vývoj po narození.

Proto se použití lansoprazolu během těhotenství nedoporučuje.

Není známo, zda se lansoprazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Studie se zvířaty prokázaly vylučování lansoprazolu do mateřského mléka. Je třeba přijmout rozhodnutí, zda-li v kojení pokračovat či nepokračovat nebo v terapii pokračovat či ji vysadit, přičemž se musí vzít v úvahu prospěch kojení pro dítě a výhody léčby lansoprazolem pro matku.

#### 4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Mohou se objevit nežádoucí reakce jako závratě a únava (viz 4.8 Nežádoucí účinky). Za těchto podmínek se může snížit schopnost reagovat. To je třeba vzít v úvahu při řízení či obsluze strojů. (Viz 4.8 Nežádoucí účinky).

#### 4.8. Nežádoucí účinky

|                           | <b>Časté (&gt; 1%)</b>                                                   | <b>Méně časté (0,1 - 1 %)</b>   | <b>Vzácné (0,01-0,1 %)</b>                                                                                       | <b>Velmi vzácné (&lt; 0,01%)</b>     |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Gastrointestinální</b> | Nauzea, diarrhoea, bolest v krajině břišní, zácpa, zvracení a dyspepsie. |                                 | sucho v ústech či hrdle, glositida, kandidóza esofagu, pankreatitida                                             | kolitida, stomatitida a černý jazyk. |
| <b>Kůže a vlasy</b>       | ekzém, kopřivka a svědění                                                |                                 | petechie, purpura, ztráta vlasů, multifonní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza. |                                      |
| <b>Nervový systém</b>     | bolesti hlavy, závratě                                                   |                                 | Neklid, nespavost, ospalost, deprese, halucinace, zmatenost, vertigo a parestézie, somnolence, třes.             |                                      |
| <b>Játra a ledviny:</b>   |                                                                          | Zvýšení hladin jaterních enzymů | hepatitida, ikterus a intersticiální nefritida.                                                                  |                                      |
| <b>Krev</b>               |                                                                          |                                 | trombocytopenie, eosinofilie, pancytopenie a agranulocytóza, anémie, leukopenie.                                 | agranulocytóza                       |

|                                                                  |       |  |                                                                      |                                             |
|------------------------------------------------------------------|-------|--|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| <b>Kardiovaskulární systém</b>                                   |       |  | periferní edém, palpitace a bolest na hrudi                          |                                             |
| <b>Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně</b>               |       |  | bolest svalů a kloubů                                                |                                             |
| <b>Smyslové vnímání</b>                                          |       |  | chuťové poruchy a poruchy vizu                                       |                                             |
| <b>Endokrinní poruchy</b>                                        |       |  |                                                                      | gynecomastie, galaktorrhoea.                |
| <b>Obecné</b>                                                    | únava |  | horečka, hyperhydróza, bronchiální konstrukce, impotence a angioedém | anafylaktický šok, celková nevolnost        |
| <b>Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde</b> |       |  |                                                                      | Zvýšení hladin cholesterolu a triglyceridu. |

#### 4.9. Předávkování

Účinky předávkování lansoprazolem u lidí nejsou známy (ačkoliv je akutní toxicita pravděpodobně nízká), a proto nelze vydat pokyny pro léčbu. V rámci klinických hodnocení byly podávány denní dávky až 180 mg lansoprazolu bez signifikantních nežádoucích účinků.

Další údaje o případných příznacích předávkování Insoprazolem naleznete v bodě 4.8. Nežádoucí účinky.

Lansoprazol není signifikantně eliminován při hemodialýze. V případě potřeby se doporučuje provést výplach žaludku, podat aktivní uhlí a zahájit symptomatickou léčbu.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC03.

Lansoprazol je inhibitorem gastrické protonové pumpy. Blokuje konečný stupeň tvorby žaludeční kyseliny inhibicí aktivity  $H^+/K^+$  ATPasy parietálních buněk v žaludku. Inhibice je závislá na dávce, je reversibilní a účinek se projevuje jak u bazální, tak stimulované sekrece žaludeční kyseliny. Lansoprazol se koncentruje v parietálních buňkách a stává se v jejich kyselém prostředí aktivním, kde reaguje se sulfhydrylovou skupinou  $H^+/K^+$  ATPasy, která způsobuje inhibici enzymové aktivity.

#### Účinek na sekreci žaludeční kyseliny:

Lansoprazol je specifickým inhibitorem protonové pumpy parietálních buněk. Jednorázová perorální dávka 30 mg lansoprazolu blokuje sekreci žaludeční kyseliny stimulovanou pentagastrinem přibližně o 80 %. Po opakovaném denním podávání po dobu sedmi dnů se dosáhne přibližně 90 % inhibice sekrece žaludeční kyseliny. To má příslušný účinek na bazální sekreci žaludeční kyseliny. Jediná perorální dávka 30 mg snižuje bazální sekreci přibližně o 70 % a příznaky u pacienta následně ustupují počínaje již samotnou první dávkou. Po osmi dnech opakovaného podávání je snížení přibližně 85 %. Rychlého ústupu příznaků se dosahuje denní dávkou 30 mg a většina pacientů s duodenálním vředem se uzdraví do 2 týdnů, pacienti trpící žaludečním vředem a refluxní esofagitidou během 4 týdnů.

### 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpce a distribuce:

Lansoprazol je rychle inaktivován žaludeční kyselinou, a v důsledku toho je podáván jako granule s enterickým potahem v želatinových tobolkách. Absorpce z duodena je rychlá a vrcholových koncentrací v plazmě se dosahuje za 1,5 až 2,0 hodiny. Biologická dostupnost je po jedné dávce 30 mg a po opakovaném denním podání je 80 až 90 %. Příjem potravy zpomaluje rychlost absorpce lansoprazolu a snižuje jeho biologickou dostupnost (AUC) přibližně o 25 %. Biologickou dostupnost lansoprazolu mohou snižovat antacidy a sukralfát. Lansoprazol se váže na protein v plazmě přibližně z 95 %, ale nebylo zjištěno, zda-li to má významný účinek na jiná léčiva vážící se na protein.

#### Metabolismus a eliminace:

Metabolismus lansoprazolu je hlavně katalyzován enzymem CYP2C19. K metabolismu přispívá rovněž enzym CYP3A4. CYP2C19 podléhá genetickému polymorfismu a 2-6 % populace, která se označuje jako špatní metabolizéři, jsou homozygoty pro mutantní alely CYP2C19, a proto postrádají funkční enzym CYP2C19. Expozice lansoprazolu je několikanásobně vyšší u špatných metabolizérů než u silných metabolizérů.

Eliminační poločas lansoprazolu je 1,0 až 2,0 hodiny. Během léčby nedochází k žádné změně v poločasu. Jednorázová dávka lansoprazolu má inhibiční účinek na sekreci žaludeční kyseliny trvající déle než 24 hodin. Protože je lansoprazol aktivován v parietálních buňkách, jeho plasmatická koncentrace nesouvisí s inhibicí žaludeční kyseliny. Lansoprazol je převážně metabolizován v játrech. V plazmě byly identifikovány tři metabolity: sulfon, 5-hydroxy lansoprazol a sulfit. Tyto metabolity nemají významný vliv na sekreci kyseliny. Přibližně 15 až 50 % metabolitů je vylučováno v moči a zbytek stolicí. V moči byly identifikovány tři metabolity: 5-hydroxy sulfon, 5-hydroxy sulfit a 5-hydroxy lansoprazol. U pacientů trpících cirhózou je hodnota AUC lansoprazolu významně zvýšená a eliminační poločas je prodloužený, ale nebyly zjištěny žádné známky akumulace lansoprazolu. Biologická dostupnost lansoprazolu se při renální insuficienci významně nemění. Eliminace lansoprazolu u starších pacientů je mírně zpožděná.

### **5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií farmakologie bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity nebo genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvou studiích karcinogenicity u potkanů vyvolal lansoprazol hyperplazii buněk ECL v závislosti na dávce a karcinoidy buněk ECL spojené s hypergastrinémií kvůli inhibici sekrece kyseliny a retinální atrofii. Retinální atrofie se vyskytla po uplynutí 18 měsíců léčby. Tyto obtíže nebyly u opic, psů nebo myší. U myší vznikla hyperplazie buněk ECL v závislosti na dávce společně s tumory jater a adenomem rete testis. Klinický význam těchto nálezů není znám.

Výsledky studií o karcinogenním potenciálu ukazují, že léčba lansoprazolem je spojena s hyperplazií Leydigových buněk a benigními tumory Leydigových buněk u potkanů.

Ve studiích na zvířatech byla zjištěna intestinální metaplázie u potkanů. Klinický význam těchto nálezů není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1. Seznam pomocných látek**

Zrněný cukr (sacharóza a kukuřičný škrob)  
Natrium- lauryl- sulfát  
Meglumin  
Manitol  
Hypromelosa  
Macrogol 6000

Mastek  
Polysorbát 80  
Oxid titaničitý (E 171)  
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1, 30 %

Stěna tobolky:  
Želatina  
Oxid titaničitý (E 171)

Navíc pro lansoprazol 15 mg:  
Chinolinová žluť (E 104)

[Bude doplněno na národní úrovni]

## **6.2. Inkompatibility**

Neuplatňuje se

## **6.3. Doba použitelnosti**

3 roky.

## **6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 25°C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5. Druh obalu a velikost balení**

Al/Al blistr (Alu/OPA/PVC/PE)

*Lansoprazole 15 mg:*  
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 a 250 tobolek

*Lansoprazole 30 mg:*  
2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 250 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

[Bude doplněno na národní úrovni]

## **6.6. Návod k použití přípravku a zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

[Bude doplněno na národní úrovni]

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

[Bude doplněno na národní úrovni]

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

[Bude doplněno na národní úrovni]

**10. DATUM REVIZE TEXTU**