

PŘÍLOHA I

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU, LÉKOVÁ FORMA, KONCENTRACE,
ZPŮSOB PODÁNÍ, ŽADATEL, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V
ČLENSKÝCH STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Žadatel</u>	<u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Rakousko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
Dánsko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
Německo	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
Finsko	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
Švédsko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání
			Lansocid	30 mg	Enterosolventní tvrdá tobolka	Perorální podání

PŘÍLOHA II

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A PODKLADY PRO PROVEDENÍ ÚPRAV
V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, PŘEDKLÁDANÝCH EMEA**

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÝ PŘEHLED VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, ENTEROSOLVENTNÍ TVRDÉ TOBOLKY (viz příloha I)

Přípravek Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, enterosolventní tvrdé tobolky, byl postoupen k arbitráži dle článku 29 směrnice Rady 2001/83/ES ve znění pozdějších předpisů na základě připomínky, kterou vneslo Německo v rámci postupu vzájemného uznávání s Finskem, vystupujícím v roli referenčního členského státu. Souhrn údajů o přípravku, vyhotovený pro referenční produkt, neobsahuje v Německu indikace vztahující se k současnému užívání nesteroidních protizánětlivých léčiv a k léčbě a prevenci žaludečních a duodenálních vředů způsobovaných těmito sloučeninami.

- Léčba benigních žaludečních a duodenálních vředů vzniklých v souvislosti s užíváním analgetik s protizánětlivým účinkem u pacientů vyžadujících nepřetržitou protizánětlivou analgetickou léčbu

Ústřední roli v patogenezi žaludečních a duodenálních vředů sehrává žaludeční kyselina. Ukázalo, že inhibice její sekrece účinně hojí vředy vyvolané nesteroidními protizánětlivými léčivy. U pacientů, kteří nesteroidní protizánětlivá léčiva nadále užívají, je hojení zpožděné.

Agrawal a kol. provedli dvojitě zaslepenou randomizovanou klinickou studii na 353 pacientech s žaludečními vředy, kteří nadále užívali stále dávky nesteroidních protizánětlivých léčiv. Pacienti byli náhodně vybráni do jedné ze dvou skupin, takže dostávali buď ranitidin 150 mg dvakrát denně, nebo lansoprazol 15 mg nebo 30 mg jednou denně, a to po dobu 8 týdnů. Hojení bylo hodnoceno endoskopicky po 4 a 8 týdnech. Po 8 týdnech léčby byl zaznamenaný stav hojení ve skupině léčené ranitidinem u 61 pacientů (53 %) ze 115, ve skupině léčené lansoprazolem 15 mg u 81 pacientů (69 %) ze 118 a ve skupině léčené lansoprazolem 30 mg u 85 pacientů (73 %) ze 117 pacientů ($P < 0,05$ pro ranitidin versus obě dávky lansoprazolu). Po 4 týdnech byly odpovídající hodnoty hojení 30 % pro ranitidin, 47 % pro lansoprazol 15 mg a 57 % pro lansoprazol 30 mg. U duodenálních vředů ($n=46$) se po 8 týdnech míra hojení pohybovala v uvedených 3 léčebných skupinách mezi 81 % a 93 %. Bezpečnost byla ve skupinách srovnatelná. **Matsukawa a kol.** provedli nekontrolovanou studii, v rámci níž hodnotili účinnost lansoprazolu 15 mg a 30 mg na 47 pacientech s gastroduodenálními vředy vyvolanými nesteroidními protizánětlivými léčivy. Pacienti s duodenálními vředy ($n=3$) byli léčeni po dobu 6 týdnů a pacienti s žaludečními ($n=42$) či vícečetnými vředy ($n=5$) po dobu 8 týdnů. Celková míra hojení dle Sakitasovy klasifikace činila 95 %. K hojení S2 (dobrému hojení) došlo ve 35 % případů. **Campell a kol.** hodnotili účinek předchozí léčby infekce *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na základě výsledků hojení žaludečních vředů u pacientů užívajících nesteroidní protizánětlivá léčiva a antisekretorická léčiva, a to v rámci sdružených analýz dvou identických dvojitě zaslepených randomizovaných klinických studií porovnávajících lansoprazol s ranitidinem. Studii se celkem účastnilo 692 pacientů. Percentuální výsledky jednoduchého hojení (bez ohledu na stav infekce *H. pylori*) byly po 8 týdnech ve skupině léčené lansoprazolem 15 mg 66 %, ve skupině léčené lansoprazolem 30 mg 74 % a ve skupině léčené ranitidinem 50 %; ($P < 0,001$). U pacientů užívajících nesteroidní protizánětlivá léčiva a trpících infekcí *H. pylori* bylo hojení žaludečních vředů při použití antisekreční látky výrazně posíleno (70 % oproti 61 %, $P < 0,05$). Ve studii publikované formou výtahu (**Goldstein a kol.**) byla po 8 týdnech u dávky 15 mg dosažena míra hojení 64 % a u dávky 30 mg 76 %. Po 4 týdnech činily tyto hodnoty pro dávku 15 mg 44 % a pro dávku 30 mg 51 %.

Inhibitory protonové pumpy, omeprazol, lansoprazol a pantoprazol, jsou všechny metabolizovány především cytochromem P450, izoformou CYP2C19. Všechny tři látky mají velmi nízký potenciál lékové interakce na úrovni CYP (**Unge a Andersson 1997**). Nic nesevčí pro interakci s nesteroidními protizánětlivými léčivy.

- Profylaxe vzniku žaludečních a duodenálních vředů v souvislosti s užíváním protizánětlivých prostředků a zmírnění symptomů u pacientů vyžadujících nepřetržitou protizánětlivou léčbu

Na téma klinický důkaz prevence vředů vzniklých v souvislosti s užíváním nesteroidních protizánětlivých léčiv jsou k dispozici tři publikované práce. **Lai a kol.** hodnotili 123 pacientů s vředovými komplikacemi ve spojitosti s užíváním nízkých dávek aspirinu, kteří trpěli infekcí *H. pylori*. Po úspěšném zhojení vředů a eradikaci *H. pylori* byli pacienti náhodně vybráni buď do skupiny léčené po dobu 12 měsíců kromě denní dávky 100 mg aspirinu ještě 10 mg lansoprazolu, nebo do skupiny dostávající po stejnou dobu tutéž dávku aspirinu a placebo. Primárním sledovaným parametrem byla recidiva vředových komplikací. V průběhu sledování došlo k recidivě u 9 z 61 pacientů (14,8 %) ve skupině léčené placebem oproti 1 z 62 pacientů (1,6 %) ve skupině léčené lansoprazolem ($P=0,008$). **Graham a kol.** provedli prospektivní, dvojitě zaslepenou randomizovanou klinickou studii na 537 pacientech bez nákazy *H. pylori*, kteří dlouhodobě užívali nesteroidní protizánětlivá léčiva a v anamnéze měli endoskopicky potvrzené žaludeční vředy. Tito pacienti byli náhodně vybráni k užívání placeba, misoprostolu, lansoprazolu 15 mg či lansoprazolu 30 mg, a to po dobu 12 týdnů. Stav vředového onemocnění byl hodnocen endoskopicky po 4, 8 a 12 týdnech. Do 12. týdne bylo procentuální zastoupení pacientů bez známek žaludečního vředu ve skupině léčené placebem 51%, ve skupině léčené misoprostolem 93%, ve skupině léčené lansoprazolem 15 mg 80% a ve skupině léčené lansoprazolem 30 mg 82%. Užívání antacid bylo výrazně menší u pacientů léčených lansoprazolem než ve skupinách léčených misoprostolem či placebem. Pacienti v obou skupinách léčených lansoprazolem trpěli bolestmi břicha ve srovnání s pacienty léčenými misoprostolem ve výrazně menší míře. **Lai a kol.** studovali 43 pacientů s peptickým vředem. Zjistilo se, že trpí infekcí *H. pylori* při užívání nesteroidních protizánětlivých léčiv. Pacientům byla nasazena eradikační terapie a po ní lansoprazol 30 mg po dobu 4 týdnů. Pacienti se zhojenými vředy a eradikovaným *H. pylori* pak dostávali denní dávku naproxenu 750 mg a byli na dobu 8 týdnů náhodně vybráni buď do skupiny léčené lansoprazolem 30 mg, nebo do skupiny bez jakékoli doplňující léčby. Primárním sledovaným parametrem byla recidiva symptomatických a komplikovaných vředů v průběhu 8 týdnů. Kumulativní výskyt symptomatických a komplikovaných gastroduodenálních vředů činil po 8 týdnech 4,5 % ve skupině léčené lansoprazolem a 42,9 % ve skupině bez léčby ($P=0,0025$).

Posouzení přínosu a rizika

Bibliografické údaje předložené žadatelem ukazují, že u pacientů, kteří nadále užívají nesteroidní protizánětlivá léčiva, vykazuje přípravek lansoprazol větší účinnost při hojení žaludečních vředů než antagonistu H_2 -receptoru a že dosažená míra hojení je přijatelná, třebaže o něco nižší než míra hojení udávaná u omeprazolu. Pokud jde o výsledky hojení duodenálních vředů, je k dispozici jen málo údajů, ale obecně platí, že duodenální vředy se po supresi kyselosti žaludečního prostředí hojí lépe než žaludeční. Potvrzují to i omezené údaje, které jsou k dispozici pro lansoprazol. Nebyly provedeny žádné studie, které by formálně zkoumaly interakce lansoprazolu a nesteroidních protizánětlivých léčiv. Několik klinických studií a rozsáhlé klinické zkušenosti však nenaznačují, že by docházelo k interakcím při podávání lansoprazolu společně s nesteroidními protizánětlivými léčivy. Ani interakční studie omeprazolu a několika nesteroidních protizánětlivých léčiv neukazují na žádnou interakci. Nedostatek formálních studií interakcí s nesteroidními protizánětlivými léčivy musí být adekvátním způsobem zohledněn v souhrnu údajů o přípravku.

Dle předložených bibliografických údajů jsou průkazné tyto indikace:

- léčba benigních žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s nesteroidními protizánětlivými léčivy u pacientů vyžadujících trvalou léčbu nesteroidními protizánětlivými léčivy,
- profylaxe benigních žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s nesteroidními protizánětlivými léčivy u pacientů, u nichž hrozí nutnost trvalé léčby nesteroidními protizánětlivými léčivy.

Indikace, která zahrnuje zmírnění symptomů u uvedené populace, však není dostatečně podložena. Lansoprazol ve srovnání s placebem omezil potřebu antacid pouze v jedné studii, podstatný rozdíl však nebyl ohledně symptomů prokázán.

Profil poměru přínosu a rizika přípravku Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg lze proto u navrhovaných indikací považovat za příznivý.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že:

- cílem přezkoumání bylo dosažení shody ohledně souhrnu údajů o přípravku s ohledem na indikaci,
- souhrn údajů o přípravku navrhovaný žadatelem byl posouzen na základě předložené dokumentace a vědecké diskuze v rámci výboru,

Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil udělit rozhodnutí o registraci s úpravami v souhrnu údajů o přípravku, které jsou uvedeny v příloze III pro Lansoprazol HEXAL, a souvisejícími 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

[Viz Příloha I - bude doplněno na národní úrovni]

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.
- Zollingerův-Ellisonův syndrom.
- Léčba benigních žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s nesteroidními protizánětlivými léčivy u pacientů vyžadujících trvalou léčbu nesteroidními protizánětlivými léčivy
- Profylaxe žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s nesteroidními protizánětlivými léčivy u pacientů, u nichž hrozí nutnost trvalé léčby nesteroidními protizánětlivými léčivy

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.

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.

Benigní žaludeční a duodenální vředy související s nesteroidními protizánětlivými léčivými:

30 mg jednou denně po čtyři týdny. U pacientů, kteří se zcela neuzdravili, se může pokračovat po další 4 týdny. U pacientů se vředy, které se obtížně léčí, případně u nichž takové riziko hrozí, je třeba zvážit delší dobu léčby a/nebo vyšší dávku.

Profylaxe žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s nesteroidními protizánětlivými léčivými u pacientů vyžadujících trvalou léčbu nesteroidními protizánětlivými léčivými

15 mg jednou denně. Pokud léčba selže, je třeba používat dávku 30 mg jednou denně.

Symptomatické gastroesofageální refluxní onemocnění:

Doporučená výchozí dávka je 15 mg nebo 30 mg jednou denně. Úlevy od příznaků se dosahuje rychle. Je třeba zvážit individuální úpravu dávkování. Pokud symptomy neodezní do 4 týdnů při denní dávce 30 mg, doporučují se další vyšetření.

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 esofagitidy 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.

Jestliže se lansoprazol použije v kombinaci s antibiotiky pro eradikační terapii *Helicobacter pylori*, poté je rovněž nutno dodržovat pokyny pro používání těchto antibiotik.

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 léčivy 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 léčivy, 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 léčiv, 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 léčiv, nebo diazepamem nebyly prokázány. Formální studie lékových interakcí s lansoprazolem a nesteroidními protizánětlivými léčiv nebyly provedeny.

Biologickou dostupnost lansoprazolu mohou snižovat antacidy 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 léčiv, která mají úzký terapeutický index, je třeba postupovat opatrně, protože účinek lansoprazolu na metabolismus jiných léčiv nebyl zkoumán ve velkém rozsahu.

Při eradikační terapii byly prozatím zjištěny následující interakce mezi lansoprazolem a určitými antibiotiky:

Společně podávané léčivé přípravky	Dávkování a doba společného podávání	Účinek*
lansoprazol + klaritromycin	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 %
lansoprazol + amoxicilin	30 mg +1 000 mg třikrát denně po 5 dnů	Zpomaluje absorpci amoxicilinu
lansoprazol + metronidazol	Dosud nebyla zkoumána	
lansoprazol + klaritromycin + amoxicilin	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 plazmě

*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 závraťe 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

	Časté (> 1%)	Méně časté (0,1 - 1 %)	Vzácné (0,01-0,1 %)	Velmi vzácné (< 0,01%)
Gastrointestinální	Nauzea, diarhoea, bolest v krajině břišní, zácpa, zvracení a dyspepsie.		sucho v ústech či hrdle, glositida, kandidóza esofagu, pankreatitida	kolitida, stomatitida a černý jazyk.
Kůže a vlasy	ekzém, kopřivka a svědění		petechie, purpura, ztráta vlasů, multiformní erytém, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická	

			epidermální nekrolýza.	
Nervový systém	bolesti hlavy, závratě		Neklid, nespavost, ospalost, deprese, halucinace, zmatenost, vertigo a parestézie, somnolence, třes.	
Játra a ledviny:		Zvýšení hladin jaterních enzymů	hepatitida, ikterus a intersticiální nefritida.	
Krev			trombocytopenie, eosinofilie, pancytopenie a agranulocytóza, anémie, leukopenie.	agranulocytóza
Kardiovaskulární systém			periferní edém, palpitace a bolest na hrudi	
Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně			bolest svalů a kloubů	
Smyslové vnímání			chuťové poruchy a poruchy vizu	
Endokrinní poruchy				gynekomastie, galaktorrhoea.
Obecné	únava		horečka, hyperhydróza, bronchiální konstrukce, impotence a angioedém	anafylaktický šok, celková nevolnost
Abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde				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 lansoprazolem 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,

reversibilní a účinek s 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 sulfolhydrolyovou 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 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 označují 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 hypergastrinemií 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.

[Bude doplněno na národní úrovni]

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