

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKOC, SPÔSOB PODÁVANIA, UCHÁDZAČ, DRŽITEĽ ROZHODNUTIA
O REGISTRÁCII V ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Uchádzač</u>	<u>Vymyslený názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Rakúsko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
Dánsko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
Nemecko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
Fínsko	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15mg	15 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
Švédsko	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie
			Lansocid	30 mg	Tvrdá gastrorezistentná kapsula	Perorálne použitie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY PRE ÚPRAVU SÚHRNNEJ CHARAKTERISTIKY
PRODUKTU PREZENTOVANÚ EURÓPSKOU AGENTÚROU NA HODNOTENIE LIEKOV
EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA PRÍPRAVKU LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG GASTROREZISTENTNÉ KAPSULY TVRDÉ (pozri prílohu 1)

Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg, gastrorezistentné kapsuly tvrdé boli predložené na arbitráž podľa článku 29 nariadenia Rady 2001/83/ES v znení zmien a doplnení, po obavách vyslovených Nemeckom počas procesu vzájomného uznávania, kde Fínsko pôsobí ako referenčný členský štát. Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) referenčného produktu v Nemecku neobsahuje indikácie vzťahujúce sa k súčasnému užívaniu nesteroidových antiflogistík (NSAID), ako aj liečbu a prevenciu vredového ochorenia žalúdka a dvanástnika spôsobených týmito látkami.

- Liečba benígnych žalúdočných a dvanástnikových vredov spojených s užívaním nesteroidových antiflogistík u pacientov vyžadujúcich trvalú liečbu nesteroidonými antiflogistikami.

Žalúdočná kyselina je rozhodujúcim faktorom v patogenéze gastroduodenálnych vredov, pričom bolo dokázané, že inhibícia kyseliny účinne lieči vedy indukované NSAID. U pacientov užívajúcich dlhodobo NSAID je hojenie spomalené.

Agrawal a kol. uskutočnili dvojito zaslepenú randomizovanú klinickú štúdiu (RCT) s 353 pacientmi so žalúdočnými vredmi, ktorí užívali dlhodobo stabilné dávky NSAID. Pacienti boli náhodne vybraní a užívali ranitidín 150 mg dvakrát denne alebo lansoprazol, 15 mg alebo 30 mg jedenkrát denne po dobu 8 týždňov. Hojenie bolo hodnotené endoskopicky po 4 a 8 týždňoch. Po 8 týždňoch liečby bolo hojenie pozorované u 61 (53 %) zo 115 pacientov liečených ranitidínom, 81 (69 %) zo 118 pacientov liečených lansoprazolom 15 mg a 85 (73 %) zo 117 pacientov liečených lansoprazolom 30 mg ($P < 0,05$ pre ranitidín vs. obe dávky lansoprazolu). Po 4 týždňoch boli príslušné frekvencie hojenia 30 %, 47 % a 57 %. Pri vredoch dvanástnika ($n = 46$), frekvencie hojenia v troch liečebných skupinách sa pohybovali v rozpätí 81 % - 93 % v 8 týždni. Bezpečnosť bola porovnateľná u všetkých skupín. **Matsukawa a kol.** hodnotili v nekontrolovanej štúdii účinnosť lansoprazolu 15 mg a 30 mg u 47 pacientov s gastroduodenálnymi vredmi indukovanými NSAID. Pacienti s dvanástnikovými vredmi ($n = 3$) boli liečení po dobu 6 týždňov a pacienti so žalúdočnými vredmi ($n = 42$) alebo s viacnásobnými vredmi ($n = 5$) po dobu 8 týždňov. Celková frekvencia hojenia podľa klasifikácie Sakitasa bola 95 %. Frekvencia hojenia stupňa S2 (dobré hojenie) bola 35 %. **Campell a kol.** porovnával účinok predchádzajúcej liečby infekcie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) na hojenie vredov u pacientov užívajúcich NSAID a antisekrečné prípravky v spoločných analýzach dvoch identických dvojito zaslepených randomizovaných klinických štúdiách u lansoprazolu a ranitidínu. Porovnanie zahŕňalo celkove 692 pacientov. Jednoduchá frekvencia hojenia (nezávisle od stavu infekcie *H. pylori*) dosahovala po 8 týždňoch hodnoty 66 % v skupine liečenej lansoprazolom 15 mg, 74 % v skupine liečenej lansoprazolom 30 mg a 50 % v skupine liečenej ranitidínom ($P < 0,001$). U pacientov užívajúcich NSAID a infikovaných *H. pylori* bolo hojenie žalúdočných vredov pri podávaní antisekrečného prípravku signifikantne zvýšené (70 % vs. 61 %, $P < 0,05$). V štúdii publikovanej vo forme stručného obsahu (**Goldstein a kol.**), boli frekvencie hojenia po 8 týždňoch liečby 64 % a 76 % pre dávku 15 mg resp. 30 mg. Po 4 týždňoch bola frekvencia hojenia 44 % pre dávku 15 mg a 51 % pre dávku 30 mg.

Inhibítory protónovej pumpy, omeprazol, lansoprazol a pantoprazol sú metabolizované hlavne izoformou cytochrómu P450 CYP2C19. Všetky tri látky majú veľmi obmedzený potenciál interakcií s inými liekmi na úrovni CYP (**Unge a Andersson 1997**). Interakcie s NSAID neboli v tejto štúdii uvedené.

- Profylaxia žalúdočných a dvanástnikových vredov, spojených s užívaním protizápalových látok a zmierenie symptómov u pacientov vyžadujúcich permanentnú protizápalovú liečbu.

K dispozícii sú tri publikované dokumenty o klinickom dôkaze prevencie vredov súvisiacich s NSAID. **Lai a kol.** pozorovali 123 pacientov s vredovými komplikáciami, ktoré súviseli s užívaním nízkych dávok aspirínu, a u ktorých sa vyskytovala infekcia *H. pylori*. Po úspešnom zahojení vredov a eradikácii

H. pylori boli pacienti náhodne vybraní a užívali lansoprazol 30 mg alebo placebo pri súčasnom podávaní aspirínu v dávke 100 mg denne po dobu 12 mesiacov. Hlavným výsledkom bol opätovný výskyt vredových komplikácií. Počas ďalšieho sledovania malo 9 zo 61 pacientov (14,8 %) v placebo skupine obnovenie vredových komplikácií, zatiaľ čo v skupine liečenej lansoprazolom to bol iba 1 zo 62 pacientov (1,6 %) ($P=0,008$). **Graham a kol.** uskutočnili prospektívnu dvojito zaslepenú randomizovanú klinickú štúdiu s 537 pacientmi bez infekcie H. pylori, ktorí boli dlhodobými užívateľmi NSAID s výskytom endoskopicky zadokumentovaného žalúdočného vredu v anamnéze. Pacienti boli náhodne vybraní a užívali buď placebo, misoprostol alebo lansoprazol v dávke 15 mg alebo 30 mg po dobu 12 týždňov. Stav vredového ochorenia bol stanovovaný endoskopicky po 4, 8 a 12 týždňoch. V 12 týždni sa žalúdočné vredy nevyskytovali u 51 % pacientov v placebo skupine, 93 % pacientov v skupine s misoprostolom a 80 % resp. 82 % v skupinách s lansoprazolom 15 mg a 30 mg. Užívanie antacidov bolo výrazne nižšie u pacientov v skupinách s lansoprazolom v porovnaní s pacientmi v skupinách s misoprostolom a placebom. Pacienti v skupinách s lansoprazolom mali signifikantne menej časté bolesti v oblasti brucha ako pacienti v skupine s misoprostolom. **Lai a kol.** pozorovali 43 pacientov s výskytom peptického vredu, u ktorých bola dokázaná infekcia H. pylori a ktorí užívali NSAID. Pacienti absolvovali eradikačnú liečbu, po ktorej nasledoval lansoprazol 30 mg po dobu 4 týždňov. Pacienti so zahojenými vredmi a eradikovanou infekciou H. pylori potom dostali naproxen v dennej dávke 750 mg a boli náhodne vybraní na užívanie lansoprazolu 30 mg alebo boli bez liečenia po dobu 8 týždňov. Hlavným výsledkom bol opätovný výskyt symptomatických a komplikovaných vredov počas týchto 8 týždňov. Po uplynutí 8 týždňov absolvovali pacienti aj endoskopické vyšetrenie. Kumulovaný výskyt symptomatických a komplikovaných gastroduodenálnych vredov v 8 týždni bol 4,5 % v skupine s lansoprazolom a 42,9 % v skupine bez liečby ($P=0,0025$).

Hodnotenie prínosu a rizík

Bibliografické údaje, ktoré poskytol žiadateľ ukazujú, že u pacientov, ktorí pokračujú v užívaní NSAID, je lansoprazol účinnejší pri liečbe žalúdočných vredov ako antagonist H₂-receptorov a frekvencia vyhojenia je u tejto skupiny akceptovateľná, aj keď o niečo nižšia ako bola udávaná pre omeprazol. Pre dvanásnikové vredy je k dispozícii málo údajov o frekvencii vyhojenia, je však známe, že dvanásnikové vredy sa po potlačení tvorby kyseliny vo všeobecnosti hoja lepšie ako žalúdočné vredy. Obmedzené údaje týkajúce sa lansoprazolu to potvrdzujú. Doteraz sa neuskutočnili žiadne štúdie priamo zamerané na interakciu lansoprazolu a NSAID. Viaceré klinické štúdie ako aj extenzívne klinické skúsenosti však neuvádzajú interakcie pri súčasnom podávaní lansoprazolu s NSAID. Okrem toho interakčné štúdie, ktoré sa zameriavali na omeprazol a viaceré NSAID, neukázali žiadne interakcie. Nedostatok formálnych štúdií interakcií s NSAID musí byť primerane uvedený v súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC).

Poskytnuté bibliografické údaje prinášajú dôkazy podporujúce tieto indikácie:

- Liečba benígnych žalúdočných a dvanásnikových vredov asociovaných s NSAID u pacientov vyžadujúcich nepretržitú terapiu NSAID.
- Profylaxia benígnych žalúdočných a dvanásnikových vredov asociovaných s NSAID u rizikových pacientov vyžadujúcich nepretržitú terapiu NSAID.

Indikácia, ktorá by zahŕňala aj zmiernenie symptómov v tejto populácii však nie je dostatočne podložená. V jednej štúdii znížil lansoprazol v porovnaní s placebom potrebu užívania antacidu, neboli však dokázané signifikantné rozdiely týkajúce sa symptómov.

Z toho vyplýva, že pomer prínosu a rizík lieku Lansoprazol HEXAL 15 mg, 30 mg sa pri schválených indikáciách môže považovať za priaznivý.

DÔVODY PRE ZMENY A DOPLNKY K SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže:

- oblasť arbitrážneho konania sa týkala súhlasu so súhrnom charakteristických vlastností lieku vzhľadom na indikáciu,
- súhrn charakteristických vlastností lieku navrhovaný žiadateľom bol posúdený na základe predloženej dokumentácie a odbornej diskusie v Komisii,

výbor CHMP odporučil udelenie rozhodnutia o registrácii so zmenami a doplnkami k súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako je stanovené v prílohe III pre Lansoprazol HEXAL a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

POZMENENÝ SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU REFERENČNÉHO ČLENSKÉHO ŠTÁTU

Poznámka: Tento súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) bol priložený k rozhodnutiu Komisie o článku 29 týkajúceho sa predloženia návrhu o lansoprazole, ktorý obsahuje lieky. Jeho znenie bolo v tom čase platné.

Po schválení rozhodnutia Komisie príslušné orgány členského štátu podľa požiadaviek zaktualizujú informácie o lieku. Z tohto dôvodu nemusí tento súhrn charakteristických vlastností lieku byť textom, ktorý je platný v súčasnosti.

1. NÁZOV LIEKU

Lansoprazol a súvisiace názvy (pozri Príloha I), 15 mg gastrorezistentná kapsula, tvrdá
Lansoprazol a súvisiace názvy (pozri Príloha I), 30 mg gastrorezistentná kapsula, tvrdá

[Pozri Príloha I - bude doplnené v jednotlivých krajinách]

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tvrdá kapsula obsahuje 15 alebo 30 mg lansoprazolu.

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

Pomocné látky, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá gastrorezistentná kapsula

15 mg:

Nepriehľadná, žltá tvrdá želatínová kapsula obsahujúca granuly s enterosolventným obalom.

30 mg:

Nepriehľadná, biela tvrdá želatínová kapsula obsahujúca granuly s enterosolventným obalom.

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba endoskopicky alebo röntgenologicky potvrdeného dvanástnikového alebo žalúdočného vredu.
- Liečba gastroezofágového refluxu
- Dlhodobá profylaxia gastroezofágového refluxu.
- Zollingerov-Ellisonov syndróm.
- Liečba benígnych žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s nesteroidovými antiflogistikami (NSAID) u pacientov, ktorí si vyžadujú nepretržitú liečbu NSAID
- Profylaxia žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s nesteroidovými antiflogistikami u rizikových pacientov, ktorí si vyžadujú nepretržitú liečbu NSAID

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba dvanástnikového vredu:

Odporúčaná dávka je 30 mg raz denne počas 2 týždňov. U pacientov, ktorí sa za tento čas úplne nevyyliečia, sa v podávaní lieku musí pokračovať s nezmenenou dávkou ďalšie dva týždne.

Liečba žalúdočného vredu:

Odporúčaná dávka je 30 mg raz denne počas 4 týždňov. Vred sa obvyčajne za 4 týždne vylieči, avšak u pacientov, ktorí sa za tento čas úplne nevyyliečia, sa v podávaní lieku musí pokračovať s nezmenenou dávkou ďalšie štyri týždne.

Liečba gastroezofágového refluxu:

Odporúčaná dávka lansoprazolu je 30 mg raz denne počas 4 týždňov. U pacientov, ktorí sa za tento čas úplne nevyyliečia, sa v podávaní lieku môže pokračovať s nezmenenou dávkou ďalšie štyri týždne.

Profylaxia gastroezofágového refluxu:

15 mg raz denne. V prípade potreby možno dávku zvýšiť na 30 mg denne.

Zollingerov-Ellisonov syndróm:

Odporúčaná úvodná dávka je 60 mg raz denne. Dávku treba stanoviť individuálne a v terapii sa musí pokračovať tak dlho, ako to bude potrebné. Boli použité dávky až do 180 mg za deň. Ak požadované dávkovanie prekračuje 120 mg, musí sa podávať v dvoch samostatných dávkach.

Benígne žalúdočné a dvanástnikové vredy súvisiace s nesteroidovými antiflogistikami:

30 mg raz denne počas 4 týždňov. U pacientov, ktorí sa úplne nevyyliečia, možno v terapii pokračovať ďalšie štyri týždne. U pacientov s rizikom alebo so zistenými vredmi, ktoré sa ťažko liečia, treba posúdiť možnosť predĺženia terapie a/alebo zvýšenia dávkovania.

Profylaxia žalúdočných a dvanástnikových vredov súvisiacich s nesteroidovými antiflogistikami u pacientov, ktorí si vyžadujú nepretržitú liečbu NSAID

15 mg raz denne. Ak liečba nebude úspešná, treba použiť dávku 30 mg raz denne.

Symptomatický gastroezofágový reflux:

Odporúčaná dávka je 15 mg alebo 30 mg raz denne. Úľava symptómov sa dosiahne rýchlo. Treba zvážiť individuálnu úpravu dávkovania. Ak systémy nepoľavia do 4 týždňov pri dennej dávke 30 mg, odporúčame ďalšie vyšetrenia.

Zhoršená funkcia pečene alebo obličiek:

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek nie je potrebná žiadna zmena dávkovania. U týchto pacientov však nesmie byť prekročená normálna denná dávka 30 mg. Pri podávaní lansoprazolu pacientom s miernou až stredne závažnou funkciou pečene však treba postupovať obozretné. U pacientov s miernou prouchou funkcie dávka nesmie prekročiť 30 mg. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene treba výšku dávky obmedziť na 15 mg denne. S ohľadom na nedostatok údajov o pacientoch so závažnou poruchou pečene títo pacienti nesmú byť liečení lansoprazolom (pozri časť 4.4 „Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní“).

Deti:

Lansoprazol nie je odporúčaný pre deti, pretože bezpečnosť a účinnosť sa u tejto populácie nebola stanovovaná.

Starší ľudia: V dôsledku oneskoreného vylučovania lansoprazolu u starších osôb môže byť potrebné podávať liečbu v dávkach 15 - 30 mg upravených podľa individuálnych požiadaviek. Avšak denná dávka u starších pacientov však nesmie prekročiť 30 mg.

Kapsule sa prehltajú celé a zapíjajú tekutinou. Kapsule sa môžu vyprázdniť, ich obsah sa však nesmie prežúvať ani rozdrviť. Súčasný príjem potravy spomaľuje a znižuje absorpciu lansoprazolu. Tento liek má najlepšie účinky pri užívaní na lačný žalúdok.

4.3. Kontraindikácie

Hypersenzitivita na lansoprazol alebo na niektorú z pomocných látok lieku.

4.4. Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Diagnóza vredu dvanástnika a gastroezofágového refluxu musí byť potvrdená endoskopicky alebo inými vhodnými diagnostickými prostriedkami. Gastroezofágový reflux sa nemusí vyskytovať ako ulcerácia a/alebo vizuálne poškodenie, preto samotná endoskopia v určitých prípadoch nemusí byť dostatočná.

Pred nasadením terapie žalúdočného vredu lansoprazolom je potrebné vylúčiť možnosť malígneho žalúdočného tumoru, pretože lansoprazol môže maskovať symptómy a spomaliť diagnózu.

U pacientov so závažnou dysfunkciou pečene sa lansoprazol musí používať obozretne. (Pozri Časť 4.2 „Dávkovanie a spôsob podávania“)

Lansoprazol má podobný mechanizmus pôsobenia ako omeprazol a oba zvyšujú pH žalúdka; nasledujúci výrok je uskutočnený na základe analógie s omeprazolom. Znížená žalúdočná kyslosť spôsobená lansoprazolom zvyšuje v žalúdku počet baktérií, ktoré sú bežne prítomné v gastrointestinálnom trakte. Liečba lansoprazolom môže spôsobovať mierne zvýšenie rizika gastrointestinálnych infekcií, ako je as *Salmonella* a *Campylobacter*.

U pacientov trpiacich žalúdočno-dvanástnikovými vredmi treba zvážiť možnosť infekcie *H. pylori* ako etiologického faktoru.

Ak sa lansoprazol, v kombinácii s antibiotikami, používa na eradikačnú liečbu *H.-pylori*, musia sa dodržiavať aj pokyny na použitie týchto antibiotík.

S ohľadom na obmedzené údaje o bezpečnosti pre pacientov na udržiavacej liečbe dlhšie ako 1 rok sa u týchto pacientov musia vykonávať pravidelné kontroly terapie a pravidelné dôkladné hodnotenia prínosov a rizík (pozri „5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti“).

V prípade porúch videnia pri dlhodobom používaní (>1 rok) treba konzultovať s oftalmológom.

Tento liek nesmú užívať pacienti so zriedkavou dedičnou intoleranciou k fruktóze, malabsorpciou glukózy-galaktózy alebo nedostatočnosťou sacharázy-izomaltázy.

4.5. Liekové a iné interakcie

Lieky spojené s cytochrómom P450

Pretože lansoprazol je metabolizovaný metabolizačným enzýmovým systémom lieku s cytochrómom P450 (CYP2C19 a CYP3A4), možné sú interakcie s liekmi metabolizovanými tým istým enzýmovým systémom.

Účinky iných liekov na lansoprazol

Lieky, ktoré inhibujú CYP2C19

Lieky, ktoré inhibujú CYP2C19, môžu zvyšovať koncentráciu lansoprazolu v plazme. Fluvoxamín, inhibítor CYP2C19, zvyšuje koncentráciu lansoprazolu v plazme až štvornásobne.

Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4

Lieky, ktoré inhibujú CYP3A4, ako sú ketokonazol, itraconazol, inhibítory proteázy, makrolidy a pod. môžu významne zvyšovať koncentrácie lansoprazolu v plazme.

Účinky lansoprazolu na iné lieky

Ketokonazol a itraconazol

Absorpcia ketokonazolu a itraconazolu z gastrointestinálneho traktu sa v prítomnosti žalúdočnej kyseliny zvyšuje. Podávanie lansoprazolu môže mať za následok subterapeutické koncentrácie ketokonazolu a itraconazolu a tejto kombinácii treba predísť. Tento účinok sa môže prejaviť aj pri kombinovaní lansoprazolu s inými liekmi, absorpcia ktorých je závislá od pH.

Digoxín

Súčasné podávanie lansoprazolu a digoxínu môže viesť ku zvýšeniu úrovne digoxínu v plazme. U pacientov, ktorí dostávajú digoxín, preto treba sledovať jeho úroveň v plazme a v prípade potreby upraviť dávkovanie digoxínu.

Lieky metabolizované CYP3A4

Lansoprazole môže spôsobovať zvýšenie plazmových koncentrácií liekov metabolizovaných CYP3A4. Pri kombinovaní lansoprazolu s liekmi, ktoré sú metabolizované týmto enzýmom, sa odporúča zvýšená opatrnosť.

Takrolimus

Spoločné podávanie s lansoprazolom zvyšuje koncentrácie takrolimusu (substrát CYP3A a P-gp) v plazme. Expozícia lansoprazolu zvýšila priemernú expozíciu takrolimusu až o 81 %. Monitorovanie koncentrácií takrolimusu v plazme sa odporúča pri nasadení alebo skončení súčasnej liečby lansoprazolom.

Karbamazepín

Odporúča sa zvýšená opatrnosť pri súčasnej liečbe karbamazepínom (substrát CYP3A) a lansoprazolom. Táto kombinácia liekov môže spôsobovať zvýšenie koncentrácií karbamazepínu i zníženie koncentrácií lansoprazolu.

Fenytoín

Štúdie preukázali, že dávkovanie fenytoínu (substrát CYP2C19 a CYP2C9) by sa pravdepodobne muselo znížiť pri súčasnom podávaní s lansoprazolom. Pri nasadení a skončení terapie lansoprazolom sa odporúča postupovať so zvýšenou opatrnosťou a monitorovať koncentrácie fenytoínu v plazme.

Warfarín

Pri nasadení a skončení súčasnej terapie lansoprazolom sa odporúča postupovať so zvýšenou opatrnosťou a zvýšiť frekvenciu monitorovania u pacientov liečených warfarínom.

Teofylín

Lansoprazol vedie ku zníženiu koncentrácií teofylínu v plazme o 14 %. U niektorých pacientov môže dochádzať ku klinicky relevantnému zníženiu. Pri kombinovaní týchto dvoch liekov sa odporúča postupovať so zvýšenou opatrnosťou.

Klinicky významné interakcie lansoprazolu s nesteroidnými protizápalovými liekmi alebo s diazepamom neboli preukázané. Oficiálne štúdie interakcie lansoprazolu s nesteroidovými antiflogistikami (NSAIDs) neboli uskutočňované.

Antacidy a sukralfát môžu znižovať biologickú dostupnosť lansoprazolu. Dávka lansoprazolu sa preto musí užívať najmenej hodinu vopred alebo neskôr.

Bolo pozorované, že lansoprazol inhibuje proteín zodpovedný za transport, P-glykoproteín (P-gp) in vitro. Nedá sa vylúčiť, že lansoprazol môže ovplyvňovať transport prostredníctvom tohto proteínu, čo vedie ku zvýšeniu koncentrácií substrátov P-gp, ako je digoxín, v plazme.

Pri kombinovaní lansoprazolu s liekmi, ktoré majú úzky terapeutický index, sa odporúča zvýšená opatrnosť, pretože účinok lansoprazolu na metabolizmus iných liekov sa rozsiahlejšie neskúmal.

Doteraz boli zistené nasledujúce interakcie medzi lansoprazolom a určitými antibiotikami používanými pri eradikačnej terapii:

Spoločne podávané lieky	Dávkovanie doba trvania kombinovaného podávania	Účinnok*
lansoprazol + klaritromycín	30 mg + 500 mg trikrát denne 5 dní	Zvýšenie úrovne metabolitu klaritromycínu v plazme o 16 %; zvýšenie biologickej dostupnosti lansoprazolu o 19 % až 32 %
lansoprazol + amoxicilín	30 mg + 1000 mg trikrát denne 5 dní	Spomaľuje absorpciu amoxicilínu
lansoprazol + metronidazol	Ešte nebola skúmaná	
lansoprazol + klaritromycín + amoxicilín	30 mg + 500 mg + 1000 mg dvakrát denne 5 dní	Zvýšenie biologickej dostupnosti i polčasu lansoprazolu o 30 %; zvýšenie úrovne metabolitu klaritromycínu v plazme o 30 %

*Účinky klaritromycínu na farmakokinetiku lansoprazolu budú pravdepodobne závislé od genotypu CYP2C19 pacienta. Zlý metabolizátor by mal významnejšie účinky ako extenzívny metabolizátor.

Príjem potravín znižuje biologickú dostupnosť lansoprazolu: odporúča sa užívať lansoprazol pred jedlom.

4.6. Gravidita a laktácia

Nie sú k dispozícii žiadne klinické údaje o gravidných ženách vystavených účinku lansoprazolu. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod ani na postnatálny vývoj.

Preto sa neodporúča používať lansoprazol počas gravidity.

Nie je známe, či sa lansoprazol vylučuje do ľudského materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali vylučovanie lansoprazolu do mlieka. Rozhodnutie o tom, či pokračovať/nepokračovať v dojčení alebo či pokračovať/nepokračovať v liečbe lansoprazolom, sa musí prijímať s prihliadnutím na prínosy dojčenia pre dieťa a prínosy liečby lansoprazolom na matku.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky lieku, ako je závrat a únava (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky). V tomto stave môže byť znížená reakčná schopnosť. Treba to brať do úvahy pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov (pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

4.8. Nežiaduce účinky

	Časté (>1 %)	Menej časté (0,1 - 1 %)	Zriedkavé (0,01 - 0,1 %)	Veľmi zriedkavé (<0,01 %)
Gastrointestinálne	nauzea, hnačka, bolesti brucha, zápcha, vracanie, plynatosť a dyspepsia.		sucho v ústach alebo v hrdle, zápal jazyka, kandidóza pažeráka, pankreatitída	kolitída, stomatitída a čierny jazyk.
Koža a vlasy	ekzém, žihľavka a svrbenie.		bodkovitý krvný výron, purpura, strata vlasov, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonovej	

			syndróm a toxická epidermálna nekrolýza.	
Nervový systém	bolesti hlavy, závrat		nepokoj, nespavosť, ospalosť, depresia, halucinácie, konfúzia, vertigo a parestézia, somnolencia, trasenie.	
Pečeň a obličky		Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov.	hepatitída, ikterus a intersticiálny zápal obličiek.	
Krv			trombocytopénia, eozinofília, pancytopenia a agranulocytza, anémia, leukopénia.	agranulocytóza
Srdce a cievy			periférny edém, búšenie srdca a bolesti hrudníka.	
Poruchy kostrového svalstva a spojivových tkanív			bolesti svalov a kĺbov	
Zmysly			poruchy chuti a videnia	
Poruchy endokrinného systému				gynekomastia, galaktorea
Celkové poruchy	únava		horúčka, hyperhidróza, bronchiálna konštrikcia, impotencia a angioedém	anafylaktický šok, celková nevoľnosť
Vyšetrenia				Zvýšenie hladín cholesterolu a triglyceridov

4.9. Predávkovanie

Účinky predávkovania lansoprazolu u ľudí nie sú známe (hoci je pravdepodobné, že akútna toxicita bude nízka), preto nie je možné dávať pokyny pre terapiu. Pri skúškach však boli podávané denné dávky do 180 mg lansoprazolu bez významných nežiaducich účinkov.

Možné symptómy predávkovania lansoprazolu sa uvádzajú v časti 4.8. Nežiaduce účinky.

Hemodialýzou sa lansoprazol významne neeliminuje. V prípade potreby sa odporúča vyprázdenie žalúdka, liečba aktívnym uhlím a symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibítory protónovej pumpy, kód ATC: A02BC03.

Lansoprazol je inhibítor žalúdočnej protónovej pumpy. Inhibuje záverečnú etapu tvorby žalúdočnej kyseliny inhibíciou aktivity H^+/K^+ ATPázy parietálnych buniek žalúdka. Táto inhibícia je závislá od dávky a reverzibilná, a jej účinok sa vzťahuje tak na bazálnu, ako aj na stimulovanú sekréciu žalúdočnej kyseliny. Lansoprazol sa koncentruje v parietálnych bunkách, stáva sa aktívny v ich kyslom prostredí a následne reaguje so sufhydrylovou skupinou H^+/K^+ ATPázy, čím spôsobuje inhibíciu aktivity enzýmu.

Účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny:

Lansoprazol je špecifický inhibítor parietálnej bunkovej protónovej pumpy. Jedna perorálna dávka 30 mg lansoprazolu inhibuje sekréciu žalúdočnej kyseliny stimulovanú pentagastrínom približne o 80 %. Po opakovanej dennej dávke podávanej sedem dní sa dosahuje približne 90 % inhibícia sekrécie žalúdočnej kyseliny. Má zodpovedajúci účinok na bazálnu sekréciu žalúdočnej kyseliny. Jedna perorálna dávka 30 mg znižuje bazálnu sekréciu približne o 70 %, a symptómy pacienta sa následkom toho zmiernujú už od úplne prvej dávky. Po ôsmich dňoch opakovaného podávania dosiahne zníženie približne 85 %. Rýchle zmiernenie symptómov sa dosiahne pri 30 mg denne, a väčšina pacientov s dvanástnikovým vredom sa uzdraví v priebehu 2 týždňov, pacienti so žalúdočným vredom a gastroezofágovým refluxom za 4 týždne.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia:

Lansoprazol sa rýchlo inaktivuje žalúdočnou kyselinou, preto sa lansoprazol podáva v granulách s enterosolventným obalom v želatínových kapsulách. Absorpcia z dvanástnika je rýchla a maximálna koncentrácia v plazme sa dosiahne v priebehu 1,5 - 2,0 hodín. Biologická dostupnosť po jednej dávke 30 mg a po opakovanom dennom podávaní je 80 - 90 %. Príjem potravy spomaľuje rýchlosť absorpcie lansoprazolu a znižuje jeho biologickú dostupnosť (AUC) približne o 25 %. Antacidy a sukralfát môžu znižovať biologickú dostupnosť lansoprazolu. Viazanie lansoprazolu na plazmový proteín dosahuje približne 95 %, nezistilo sa však, že by to malo významný účinok na iné lieky, viazané na proteín.

Metabolizmus a vylučovanie:

Metabolizmus lansoprazolu je katalyzovaný hlavne enzýmom CYP2C19. K metabolizmu prispieva aj enzým CYP3A4. CYP2C19 je vystavený genetickému polymorfizmu a 2 - 6 % populácie, nazývané zlé metabolizátory (PMs), sú homozygoti pre mutantovú alelu CYP2C19, preto im chýba funkčný enzým CYP2C19. Expozícia lansoprazolu je u PM niekoľkonásobne vyššia ako u extenzívnych metabolizátorov (EM).

Polčas vylučovania lansoprazolu je 1,0 - 2,0 hodiny. Počas liečby nedochádza k zmene polčasu. Jedna dávka lansoprazolu má inhibičný účinok na sekréciu žalúdočnej kyseliny trvajúci viac ako 24 hodín. Pretože lansoprazol sa aktivuje v parietálnych bunkách, jeho koncentrácia v plazme nezávisí od inhibície žalúdočnej kyseliny. Lansoprazol sa metabolizuje hlavne v pečeni. V plazme boli zistené tri metabolity: sulfón, 5-hydroxy lansoprazol a sulfid. Tieto metabolity nemajú významnejší účinok na sekréciu kyseliny. Približne 15 - 50 % metabolitov sa vylučuje močom a zvyšok v stolici. V moči boli zistené tri metabolity: 5-hydroxy sulfón, 5-hydroxy sulfid a 5-hydroxy lansoprazol. U pacientov s cirhózou sa AUC lansoprazolu významne zvyšuje a polčas vylučovania sa predlžuje, žiadne známky hromadenia lansoprazolu však neboli zistené. Biologická dostupnosť lansoprazolu sa významne nemení pri insuficiencii obličiek. Vylučovanie lansoprazolu u starších osôb sa mierne spomaľuje.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Údaje z predklinických štúdií, štúdií toxicity nepoukazujú na žiadne osobitné nebezpečenstvo pre ľudí z hľadiska farmakologickej bezpečnosti, toxicity opakovaných dávok, reprodukčnej toxicity alebo genotoxicity.

V dvoch štúdiách karcinogenity na potkanoch lansoprazol spôsobil hyperpláziu žalúdočných enterochromafínu podobných (ECL) buniek súvisiacu s dávkou a ECL buniek, súvisiace s hypergastrinémiou v dôsledku inhibície vylučovania kyseliny, a atrofiu sietnice. Atrofia sietnice sa nevyskytla do 18 mesiacov terapie. Nebola zaznamenaná u opíc, psov ani u myší. U myší sa vyvinula hyperplázia ECL buniek a takisto tumory pečene a adenóm siete semenníka. Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

Výsledky štúdií karcinogénneho potenciálu ukazujú, že liečba lansoprazolom je spojená s hyperpláziou Leydigovej bunky a benígnymi nádormi Leydigovej bunky u potkanov.

Črevná metaplázia bola zistená pri štúdiách na potkanoch. Klinická významnosť týchto zistení nie je známa.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

Cukrové guľôčky (sacharóza a kukuričný škrob)
Nátriumlaurylsulfát
Meglumín
Manitol
Hypromelóza
Makrogol 6000
Mastenec
Polysorbát 80
Oxid titaničitý (E 171)
kopolymér etylakrylátu kyseliny metakrylovej, 1:1, disperzia 30 %

Obal kapsuly:

Želatína
Oxid titaničitý (E 171)

Okrem toho u Lansoprazolu 15 mg:
Chinolínová žltá (E 104)

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Na ochranu pred vlhkosťou uchovávať v pôvodnom balení.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Hliník/hliníkové pretlačovacie balenie (Alu/OPA/PVC/PE)

Lansoprazol 15 mg:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 50, 56, 60, 84, 98, 100 a 250 kapsúl

Lansoprazol 30 mg:

2, 7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 98, 100 a 250 kapsúl

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

6.6. Pokyny na použitie a zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

[Bude doplnené v jednotlivých krajinách]

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU