

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lanzul 15 mg enterosolventní tvrdé tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna enterosolventní tobolka obsahuje 15 mg lansoprazolu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje až 80,6 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní tvrdá tobolka.

Tvrdé želatinové tobolky (č. 1) s bílou spodní částí a červenohnědou vrchní částí, plněné bílými až světle hnědými nebo světle růžově zbarvenými enterosolventními peletami.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Lansoprazol je indikován k léčbě dospělých.

- Léčba duodenálního a žaludečního vředu
- Léčba refluxní ezofagitidy
- Profylaxe refluxní ezofagitidy
- Eradikace *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) se současně podávanou příslušnou antibiotickou léčbou u pacientů s vředem spojeným s infekcí *H. pylori*
- Léčba NSAID indukovaného benigního žaludečního a duodenálního vředu u pacientů vyžadujících kontinuální léčbu NSAID
- Profylaxe NSAID indukovaného žaludečního a duodenálního vředu u rizikových pacientů (viz bod 4.2) vyžadujících kontinuální léčbu
- Symptomatická refluxní choroba jícnu
- Zollinger-Ellisonův syndrom

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Léčba duodenálního vředu:

Doporučená dávka je 30 mg jednou denně po dobu 2 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo úplného zhojení během této doby, může být léčba prodloužena o další 2 týdny při stejné dávce.

##### Léčba žaludečního vředu:

Doporučená dávka je 30 mg jednou denně po dobu 4 týdnů. Vřed je obvykle zhojený během 4 týdnů, ale u pacientů, u kterých nebylo dosaženo úplného zhojení během této doby, může být léčba prodloužena

o další 4 týdny při stejné dávce.

#### Refluxní ezofagitida:

Doporučená dávka je 30 mg jednou denně po dobu 4 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo úplného zhojení během této doby, může být léčba prodloužena o další 4 týdny při stejné dávce.

#### Profylaxe refluxní ezofagitidy:

Doporučená dávka je 15 mg jednou denně. Dávka může být zvýšena až na 30 mg denně, je-li to nezbytné.

#### Léčba benigních žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s podáváním NSAID u pacientů, u nichž je nutné pokračovat v léčbě NSAID:

Doporučená dávka je 30 mg jednou denně po dobu 4 týdnů. U pacientů, u kterých nebylo dosaženo úplného zhojení, může být léčba prodloužena o další 4 týdny. U pacientů s rizikem vředu nebo obtížného hojení má být zvažována delší doba léčby a/nebo vyšší dávky.

#### Profylaxe žaludečního a duodenálního vředu při léčbě NSAID u rizikových pacientů (jako je věk nad 65 let nebo anamnéza žaludečního nebo duodenálního vředu), u nichž je nutné pokračovat v léčbě NSAID:

Doporučená dávka je 15 mg jednou denně. Jestliže je léčba neúspěšná, má být dávka zvýšena na 30 mg.

#### Symptomatická refluxní choroba jícnu:

Doporučená dávka je 15 mg nebo 30 mg denně. K ústupu symptomů dochází rychle. Je třeba zvážit individuální úpravu dávky. Jestliže při denní dávce 30 mg nedojde k ústupu symptomů během 4 týdnů, je třeba zvážit další vyšetření.

#### Zollinger-Ellisonův syndrom:

Doporučená počáteční dávka je 60 mg jednou denně. Dávky je třeba upravit individuálně a léčba má trvat tak dlouho, jak je nutné. Při léčbě byly použity dávky až 180 mg denně. Pokud je denní dávka vyšší než 120 mg, má být rozdělena do dvou dílčích denních dávek.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce ledvin:*

U pacientů s poruchou funkce ledvin není potřebné upravit dávkování.

##### *Porucha funkce jater:*

Pacienti se středně těžkým nebo těžkým onemocněním jater mají být pravidelně sledováni a doporučuje se u nich snížení denní dávky lansoprazolu o 50 % (viz body 4.4 a 5.2).

##### *Starší pacienti:*

Vzhledem ke snížené clearance lansoprazolu u starších osob může být zapotřebí úprava dávky, a to na základě individuálních potřeb pacienta. Denní dávka u starších osob nemá překročit 30 mg, pokud pro to není přesvědčivá klinická indikace.

##### *Pediatrická populace:*

Používání přípravku Lanzul u dětí se nedoporučuje, protože klinická data jsou omezená (viz také bod 5.2) a význam nálezů ze studií na juvenilních zvířatech pro člověka není v současné době znám (viz bod 5.3). Je třeba se vyvarovat léčení malých dětí do jednoho roku, protože dostupná data neprokázala prospěch z léčby refluxní choroby jícnu.

#### Způsob podání

Perorální podání.

K dosažení optimálního účinku, se Lanzul má užívat jednou denně ráno, kromě eradikace *H. pylori*, kdy

má být léčba dvakrát denně, jednou ráno a jednou večer. Lanzul se užívá nejméně 30 minut před jídlem (viz bod 5.2). Tobolky se polykají celé s malým množstvím tekutiny.

Studie a klinická praxe navrhuje, že k usnadnění podání je možné u pacientů s obtížemi polykání tobolku otevřít a granule smíchat s malým množstvím vody, jablečným/rajčatovým džusem nebo smíchat s malým množstvím tekuté stravy (např. jogurt, jablečné pyré). Tobolky mohou být také otevřeny a granule smíchány se 40 ml jablečného džusu k podání nazogastrickou sondou (viz bod 5.2). Připravená suspenze nebo směs s léčivým přípravkem má být ihned podána.

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Maligní nádorové onemocnění žaludku

Stejně jako u jiných antiulcerózních způsobů léčby je třeba při léčbě žaludečního vředu lansoprazolem vyloučit možnost maligního nádoru žaludku, protože lansoprazol může maskovat symptomy a prodloužit dobu ke stanovení správné diagnózy.

#### Inhibitory HIV proteázy

Souběžné podávání lansoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce je závislá na aciditě žaludečního pH, jako je atazanavir a nelfinavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.5).

#### Vliv na absorpci vitamínu B<sub>12</sub>

Stejně jako další léky na snížení kyselosti i lansoprazol může v důsledku hypo- nebo achlorhydrie zapříčinit sníženou absorpci vitamínu B<sub>12</sub> (kyanokobalamin). Toto je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženou zásobou vitamínu B<sub>12</sub> nebo u pacientů s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B<sub>12</sub>, kteří podstupují dlouhodobou léčbu nebo jsou-li u nich pozorovány odpovídající klinické příznaky.

#### Porucha funkce jater

Lansoprazol má být podáván s opatrností u pacientů s mírným až závažným snížením jaterních funkcí (viz bod 4.2 a 5.2).

#### Gastrointestinální infekce způsobené bakteriemi

Lansoprazol, stejně jako všechny inhibitory protonové pumpy (IPP), může zvýšit počty bakterií normálně se vyskytujících v gastrointestinálním traktu. To může zvýšit riziko gastrointestinálních infekcí způsobených bakteriemi, jako jsou *Salmonella*, *Campylobacter* a *Clostridium difficile*.

U pacientů se žaludečním a duodenálním vředem má být jako etiologický faktor zvažovaná infekce *H. pylori*.

Jestliže je lansoprazol užíván v kombinaci s antibiotiky pro eradikační léčbu *H. pylori*, je třeba se řídit také souhrnem údajů o přípravku těchto antibiotik.

#### Dlouhodobá léčba

Vzhledem k nedostatečným údajům o bezpečnosti použití udržovací léčby delší než jeden rok mají být pacienti podstupující takovou léčbu pravidelně kontrolováni a mají se důkladně zvážet rizika a přínosy léčby těchto pacientů.

#### Gastrointestinální poruchy

U pacientů léčených lansoprazolem byly velmi vzácně hlášeny případy kolitidy. Proto je třeba v případě těžkého nebo přetrvávajícího průjmu zvážet vysazení léčby.

#### Společné podávání s NSAID

Léčba zaměřená na prevenci peptických vředů u pacientů, kteří potřebují trvalou léčbu NSAID, má být

omezena pouze na vysoce rizikové pacienty (tj. s anamnézou krvácení do gastrointestinálního traktu, perforace vředu, v pokročilém věku, souběžným používáním léčivých přípravků, o nichž je známo, že zvyšují pravděpodobnost nežádoucích účinků horní části gastrointestinálního traktu [např. kortikosteroidy nebo antikoagulanty], při přítomnosti závažného faktoru komorbidit nebo při dlouhodobém používání NSAID v maximálních doporučených dávkách).

#### Hypomagnezemie

U pacientů léčených dlouhodobě inhibitory protonové pumpy, jako je lansoprazol, byly vzácně hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Tito pacienti byli léčeni nejméně 3 měsíce, ve většině případů 1 rok. Hypomagnezemie se může projevit závažnými příznaky, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závratě a ventrikulární arytmie. Počáteční příznaky však mohou být nenápadné a mohou být přehlédnuty. Hypomagnezemie může vést k hypokalcemii a/nebo k hypokalemii (viz bod 4.8). U většiny postižených pacientů došlo ke zlepšení hypomagnezemie (a hypokalcemie a/nebo hypokalemie související s hypomagnezií) poté, co byla léčba inhibitory protonové pumpy ukončena a zahájena suplementace magnezii.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří mají užívat inhibitor protonové pumpy společně s digoxinem nebo jinými látkami, které mohou způsobit hypomagnezii (např. diuretika), je vhodné vyšetřit hladinu magnézia před zahájením léčby a opakovaně v jejím průběhu.

#### Zlomeniny kostí

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko zlomenin celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších pacientů a pacientů se známými rizikovými faktory. Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko fraktur o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory. Pacienti s rizikem osteoporózy mají být adekvátně léčeni a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

#### Závažné kožní nežádoucí reakce

V souvislosti s lansoprazolem byly s neznámou frekvencí hlášeny závažné kožní nežádoucí reakce (SCAR) včetně Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS), toxické epidermální nekrolýzy (TEN) a lékové reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8). V době předepisování mají být pacienti informováni o známkách a příznacích a měli by být pečlivě sledováni kvůli kožním reakcím. Objeví-li se známky a příznaky naznačující tyto reakce, je třeba lansoprazol okamžitě vysadit a zvážit alternativní léčbu.

#### Subkutní kožní lupus erythematosus (SCLE)

S inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečním paprskům, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient by měl neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař by měl zvážit vysazení přípravku Lanzul. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i u jiných inhibitorů protonové pumpy.

#### Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Lanzul přerušit alespoň 5 dní před měřením CgA (viz bod 5.1). Pokud se hladiny CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibitory protonové pumpy.

#### Porucha funkce ledvin

U pacientů užívajících lansoprazol byla pozorována akutní tubulointersticiální nefritida (TIN), která se může vyskytnout kdykoli během léčby lansoprazolem (viz bod 4.8). Akutní tubulointersticiální nefritida se může rozvinout do selhání ledvin.

Podávání lansoprazolu se musí v případě podezření na TIN ihned přerušit a je třeba ihned zahájit příslušnou léčbu.

Lanzul obsahuje sacharózu a sodík

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorpcí glukózy a galaktózy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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

##### **Vliv lansoprazolu na jiné léčivé přípravky**

##### **Léčivé přípravky, jejichž absorpce je závislá na pH**

Lansoprazol může interferovat s absorpcí jiných léčivých přípravků, kde žaludeční pH je důležitým určujícím faktorem perorální biologické dostupnosti.

##### **Inhibitory HIV proteázy:**

Souběžné podávání lansoprazolu s inhibitory HIV proteázy, jejichž absorpce je závislá na aciditě žaludečního pH, jako je atazanavir a nelfinavir, se nedoporučuje vzhledem k významnému snížení jejich biologické dostupnosti (viz bod 4.4).

##### **Ketokonazol a itraconazol:**

Absorpce ketokonazolu a itraconazolu z gastrointestinálního traktu se zvyšuje přítomností žaludeční kyseliny. Podání lansoprazolu může mít za důsledek subterapeutické hladiny ketokonazolu a itraconazolu, a proto se tato kombinace nemá podávat.

##### **Digoxin:**

Současné podávání lansoprazolu a digoxinu může vést ke zvýšení plazmatické hladiny digoxinu. Proto je třeba sledovat plazmatické hladiny digoxinu a dávku digoxinu v případě potřeby upravit na začátku a na konci léčby lansoprazolem.

##### **Methotrexát:**

Současné užívání s vysokými dávkami methotrexátu může zvýšit a prodloužit sérové hladiny methotrexátu a/nebo jeho metabolitu, což může vést až k toxicitě methotrexátu. Z tohoto důvodu může být nutné zvážit dočasné vysazení lansoprazolu v situaci, kdy se používají vysoké dávky methotrexátu.

##### **Warfarin:**

Současné podávání 60 mg lansoprazolu a warfarinu neovlivnilo farmakokinetiku warfarinu ani INR. Nicméně u pacientů léčených současně IPP a warfarinem byly hlášeny případy zvýšeného INR a protrombinového času. Zvýšení INR a protrombinového času může vést k abnormálnímu krvácení, a dokonce i k úmrtí pacienta. Pacienti léčení současně lansoprazolem a warfarinem mají být sledováni pro zvýšení INR a protrombinového času, zvláště při zahájení nebo ukončení léčby.

##### **Léčivé přípravky metabolizované enzymy P450**

Lansoprazol může být příčinou vzestupu plazmatické koncentrace léčivých přípravků metabolizovaných CYP3A4. Proto je třeba opatrnosti při kombinaci lansoprazolu s léčivými přípravky, které jsou metabolizované tímto enzymem a mají úzké terapeutické okno.

##### **Theofylin:**

Lansoprazol snižuje plazmatickou koncentraci theofylinu, což může snížit předpokládaný klinický účinek dávky. Při současném podávání lansoprazolu s theofylinem má být pacient monitorován.

##### **Takrolimus:**

Současné podávání lansoprazolu zvyšuje plazmatické koncentrace takrolimu (CYP3A4 a P-glykoprotein substrát). Expozice lansoprazolem zvyšuje střední expozici takrolimu až o 81 %. Proto je třeba sledovat plazmatické koncentrace takrolimu na začátku a konci současné léčby lansoprazolem.

##### **Léčivé přípravky transportované P-glykoproteinem**

Bylo pozorováno, že lansoprazol inhibuje *in vitro* transportní protein P-glykoprotein. Klinický význam není znám.

### **Účinky jiných léčivých přípravků na lansoprazol**

#### **Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C19**

##### Fluvoxamin:

Při kombinaci lansoprazolu s inhibítor CYP2C19 fluvoxaminem je třeba vzít v úvahu snížení dávky. Plazmatická koncentrace lansoprazolu se při této kombinaci zvyšuje až čtyřikrát.

#### **Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 a CYP3A4**

Induktory enzymů ovlivňující CYP2C19 a CYP3A4 jako je rifampicin a třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum*) mohou významně snížit plazmatické koncentrace lansoprazolu.

#### **Jiné**

##### Sukralfát a antacida:

Sukralfát a antacida mohou snížit biologickou dostupnost lansoprazolu. Lansoprazol se proto má užít nejméně 1 hodinu po užití těchto léčivých přípravků.

Nebyly prokázány žádné klinicky významné interakce mezi lansoprazolem a nesteroidními protizánětlivými léčivými přípravky, avšak nebyly provedeny žádné formální interakční studie.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

Údaje o podávání lansoprazolu těhotným ženám jsou omezené. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj.

Podávání lansoprazolu v těhotenství se z preventivních nedoporučuje.

#### Kojení

Není známo, že by lansoprazol přecházel do mateřského mléka. Studie na zvířatech prokázaly exkreci lansoprazolu do mléka.

Má se zvážit rozhodnutí o pokračování nebo přerušení kojení anebo léčby lansoprazolem s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby matky lansoprazolem.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích lansoprazolu na plodnost u lidí. U potkanů nebyla lansoprazolem samčí ani samičí fertilita ovlivněna.

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

Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky léčiv jako závratě, vertigo, poruchy zraku a somnolence (viz bod 4.8). V těchto případech může být snížena schopnost reagovat.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Frekvence nežádoucích účinků je definována jako časté (> 1/100, <1/10), méně časté (>1/1 000, <1/100), vzácné (>1/10 000, <1/1 000), velmi vzácné (<1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Frekvence	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
-----------	-------	------------	--------	--------------	------------

<b>Třída orgánových systémů</b>					
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		Trombocytopenie*, eozinofilie, leukopenie*	Anemie	Agranulocytóza*, Pancytopenie*	
<b>Poruchy imunitního systému</b>				Anafylaktický šok*	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>					Hyponatremie*, Hypomagnezemie*, hypokalcemie* <sup>†</sup> a hypokalemie* <sup>†</sup>
<b>Psychiatrické poruchy</b>		Deprese	Insomnie, halucinace, zmatenost		Zrakové halucinace
<b>Poruchy nervového systému</b>	Bolesti hlavy, závratě		Neklid, vertigo, parestezie, somnia, třes		
<b>Poruchy oka</b>			Poruchy zraku		
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	Nauzea, průjem, bolest žaludku, zácpa, zvracení, flatulence, sucho v ústech nebo krku, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní)		Glositida, kandidóza jícnu, pankreatitida, poruchy vnímání chuti	Kolitida*, stomatitida	
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	Zvýšení hladin jaterních enzymů.		Hepatitida, ikterus		
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	Kopřivka, svědění, vyrážka		Petechie, purpura, vypadávání vlasů, erythema multiforme, fotosenzitivita	Stevensův- Johnsonův syndrom*, toxická epidermální nekrolýza*	Subakutní kožní lupus erythematosus* (viz bod 4.4) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>		Artralgie, myalgie, fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4)			

<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>			Tubulointersticiální nefritida (s možným rozvojem selhání ledvin)		
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>			Gynekomastie		
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	Únava	Edém	Horečka, hyperhidróza, angioedém, anorexie, impotence		
<b>Vyšetření</b>				Zvýšení hladiny cholesterolu a triglyceridů, hyponatremie	

\*Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh

†Hypokalcemie a/nebo hypokalemie mohou souviset s výskytem hypomagnezemie (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Účinky předávkování lansoprazolem u lidí nejsou známy (ačkoliv akutní toxicita je pravděpodobně nízká), a proto instrukce pro léčbu nebyly stanoveny. Nicméně denní dávka nepřesahující 180 mg lansoprazolu perorálně a 90 mg lansoprazolu intravenózně podávaná ve studiích nevedla k významným nežádoucím účinkům.

Možné příznaky při předávkování lansoprazolem viz bod 4.8.

V případě podezření na předávkování je třeba pacienta sledovat. Lansoprazol není významně eliminován hemodialýzou. Je-li to nutné, doporučuje se výplach žaludku, podání aktivního uhlí a symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC03

Lansoprazol je inhibitor žaludeční protonové pumpy. Působí v poslední fázi tvorby žaludeční kyseliny tím, že inhibuje funkci enzymového systému  $H^+/K^+-ATPasy$  v parietálních buňkách žaludku. Inhibice je reversibilní a závislá na dávce a účinek se uplatňuje u bazální a stimulované sekrece žaludeční šťávy. Lansoprazol se akumuluje v parietálních buňkách a je aktivován v jejich kyselém prostředí, načež reaguje se sulfhydrylovou skupinou  $H^+/K^+-ATPasy$ , čímž zapříčiňuje inhibici enzymové aktivity.

#### Účinek lansoprazolu na sekreci žaludeční kyseliny:

Lansoprazol je specifický inhibitor protonové pumpy parietální buňky. Jednorázová perorální dávka



lansoprazolu inhibuje sekreci žaludeční kyseliny stimulovanou pentagastrinem asi o 80 %. Opakovaným podáváním denní dávky po dobu 7 dní se dosáhne inhibice sekrece žaludeční kyseliny o 90 %. To má odpovídající účinek na bazální sekreci žaludeční kyseliny. Jednotlivá perorální dávka 30 mg snižuje bazální sekreci asi o 70 % a příznaky pacienta se následně zmírňují ihned po první dávce. Po osmi dnech opakovaného podávání je snížení asi o 85 %. Rychlý ústup obtíží je dosažen po podání jedné tobolky (30 mg) denně, většina pacientů s duodenálním vředem je zhojena během 2 týdnů, pacienti se žaludečním vředem a refluxní ezofagitidou během 4 týdnů. Snížením žaludeční kyselosti lansoprazol vytváří prostředí, ve kterém mohou být účinná antibiotika proti *H. pylori*.

V průběhu léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje též koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů.

Z dostupných publikovaných důkazů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby inhibitory protonové pumpy, navrátily do referenčního rozmezí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Lansoprazol je racemát dvou aktivních enantiomerů, které podléhají biotransformaci na aktivní formu v kyselém prostředí parietálních buněk. Jelikož je lansoprazol rychle inaktivován žaludeční kyselinou, podává se perorálně ve formě enterosolventních tobolek, aby došlo k systémové absorpci.

### Absorpce a distribuce

Lansoprazol má po jednorázové dávce vysokou biologickou dostupnost (80–90 %). Jeho koncentrace v plazmě dosahuje maxima během 1,5 až 2 hodin. Současný příjem potravy zpomaluje absorpci lansoprazolu a snižuje biologickou dostupnost přibližně o 50 %. Vazba na plazmatické bílkoviny činí 97 %.

Studie prokázaly, že granule z otevřených tobolek mají stejnou AUC jako intaktní tobolky, pokud jsou granule rozmíchány v malém množství pomerančového, jablečného nebo rajčatového džusu nebo rozmíchány se lžičkou jablečného nebo hruškového pyré nebo se lžičkou jogurtu, pudingu nebo tvarohového sýru. Stejná AUC byla rovněž prokázána, pokud byly granule rozmíchány v jablečném džusu podány nazogastrickou sondou.

### Biotransformace a eliminace

Lansoprazol je významně metabolizován játry a metabolity jsou vylučovány ledvinami i žlučí. Metabolismus lansoprazolu je hlavně katalyzován enzymem CYP2C19. Enzym CYP3A4 také zasahuje do metabolismu. Plazmatický eliminační poločas po podání jednorázové dávky i po opakovaném podání zdravým dobrovolníkům se pohybuje mezi 1–2 hodinami. Neexistují důkazy o akumulaci lansoprazolu po opakovaném podání zdravým osobám. V plazmě byly identifikovány 3 metabolity: sulfon, sulfid a 5-hydroxy deriváty lansoprazolu. Tyto metabolity mají jen velmi malý nebo žádný účinek na sekreci žaludeční kyseliny.

Studie s lansoprazolem značeným  $^{14}\text{C}$  ukázaly, že přibližně třetina podané radiace se vyloučila močí a dvě třetiny stolicí.

### Zvláštní populace

#### Starší pacienti

U starších osob je clearance lansoprazolu snižena a eliminační poločas je zvýšený přibližně o 50–100 %. U starších osob nebyly vrcholové plazmatické hladiny zvýšeny.

#### Pediatrická populace

Vyšetření farmakokinetiky u dětí ve věku 1–17 let ukázalo podobnou expozici jako u dospělých, přičemž osobám s váhou pod 30 kg byly podávány dávky 15 mg a osobám s váhou na 30 kg byly podávány dávky 30 mg. Hodnocení dávky 17 mg/m<sup>2</sup> tělesného povrchu nebo 1 mg/kg tělesné hmotnosti ukázalo na podobnou expozici lansoprazolu u dětí ve věku 2–3 měsíců až 1 roku jako u dospělých osob.

Vyšší expozice lansoprazolu v porovnání s dospělými osobami byly pozorovány u kojenců mladších 2–3 měsíce, kdy byla tato léčivá látka podána oběma skupinám jednorázově v dávce 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a 0,5 mg/kg tělesné hmotnosti.

#### Porucha funkce jater

Expozice lansoprazolu je u pacientů s lehkou poruchou funkce jater dvojnásobná a u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater je mnohem více zvýšená.

#### Pomalí metabolizéři CYP2C19

CYP2C19 je předmětem genetického polymorfismu a 2–6 % populace, kteří jsou pomalí metabolizéři, jsou homozygoti pro mutaci alely CYP2C19, a proto nemají funkční enzym CYP2C19. Expozice lansoprazolu je u pomalých metabolizérů několikrát vyšší než u extenzivních metabolizérů.

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

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, reprodukční toxicity a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Ve dvou studiích karcinogenity prováděných na potkanech vedl lansoprazol v závislosti na dávce k hyperplasii buněk ECL žaludku a ke vzniku karcinoidů ECL buněk spolu s hypergastrinemii způsobenou inhibicí sekrece kyseliny. Při podávání lansoprazolu byl rovněž pozorován výskyt intestinální hyperplazie a hyperplasie a benigních nádorů Leydigových buněk. Po 18 měsících léčby byla zjištěna atrofie oční sítnice. Tento nález nebyl pozorován u opic, psů a myši.

Ve studiích karcinogenity u myši se rozvinula hyperplazie žaludečních ECL buněk v závislosti na dávce a dále nádory jater a adenom varlat.

Klinická významnost těchto nálezů není známa.

#### Studie na juvenilních zvířatech:

Studie na juvenilních potkanech (8týdenní studie, 6týdenní toxikokinetická studie titrace dávky, studie vývojové senzitivity) pokrývající pediatriickou populaci mladší 12 let prokázaly zvýšený výskyt ztlustění srdeční chlopně. Tyto nálezy byly reverzibilní nebo směřovaly k reverzibilitě po 4týdenním období zotavení bez podávání léku. Juvenilní potkani ve věku nižším než postnatální den 21 (věk odpovídající přibližně 2 rokům u člověka) byli citlivější ke vzniku ztlustění srdeční chlopně. Bezpečnostní hranice očekávané expozice u člověka je v rozmezí 3 až 6násobku expozice ve studiích na juvenilních zvířatech na základě AUC při hladině bez pozorovaného účinku (NOEL) (8týdenní studie, 6týdenní toxikokinetická studie titrace dávky) nebo při nejnižší hladině s pozorovaným účinkem (LOEL) (studie vývojové senzitivity).

Význam těchto nálezů pro pediatriké pacienty mladší 12 let není znám.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Zrněný cukr (sacharosa a kukuřičný škrob)  
Povidon  
Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného  
Sacharosa  
Kukuřičný škrob  
Natrium-lauryl-sulfát  
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%  
Mastek  
Makrogol 6000  
Oxid titaničitý (E 171)  
Polysorbát 80

#### *Tobolka*

Spodní část: Želatina  
Oxid titaničitý (E171)  
Vrchní část: Želatina  
Červený oxid železitý (E172)  
Oxid titaničitý (E171)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

HDPE lahvička: 2 roky.  
Doba použitelnosti po prvním otevření lahvičky je 4 měsíce.

OPA-Alu-PVC/Alu blistry: 3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

HDPE lahvička: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

OPA-Alu-PVC/Alu blistr: Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### *Druh obalu:*

Plastová lahvička z polyethylenu (HDPE) s polypropylenovým uzávěrem, obsahující vysoušedlo silikagel, krabička.

Plastová lahvička pro 98 tobolek obsahuje 2 vysoušedla (jedno vysoušedlo ve víčku a druhé v lahvičce).  
OPA-Alu-PVC/Alu blistr, krabička.

#### *Velikost balení:*

HDPE lahvička: 14, 28, 56 a 98 tobolek  
OPA-Alu-PVC/Alu blistr: 7, 14, 15, 28, 30, 50 a 56 tobolek

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

**7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

09/485/06-C

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

Datum první registrace: 06. 12. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 03. 12. 2010

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

30. 6. 2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).