Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agopton® Tabs 15 mg Schmelztabletten
Agopton® Tabs 30 mg Schmelztabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Schmelztablette enthält 15 mg Lansoprazol.
Jede Schmelztablette enthält 30 mg Lansoprazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 15 mg Schmelztablette enthält 15 mg Lactose und 4,5 mg Aspartam.
Jede 30 mg Schmelztablette enthält 30 mg Lactose und 9,0 mg Aspartam.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Agopton Tabs 15 mg: Weiße bis gelblich-weiße Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält orange bis dunkelbraune magensaftresistente Mikrogranula.

Agopton Tabs 30 mg: Weiße bis gelblich-weiße Schmelztabletten. Jede Schmelztablette enthält orange bis dunkelbraune magensaftresistente Mikrogranula.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agopton wird angewendet bei Erwachsenen.

- Behandlung von Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi.
- Behandlung der Refluxösophagitis.
- Prophylaxe der Refluxösophagitis.
- Eradikation von *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in Kombination mit einer geeigneten antibiotischen Therapie zur Behandlung von *H. pylori* bedingten Ulzera.
- Behandlung von NSAR-assoziiertem gutartigen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen.
- Prophylaxe von NSAR-assoziiertem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten (siehe Abschnitt 4.2), die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen.
- Symptomatische gastro-ösophageale Refluxkrankheit.
- Zollinger-Ellison-Syndrom.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Behandlung des Ulcus duodeni

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg über 2 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht vollständig geheilt sind, wird die Behandlung mit der gleichen Dosis für weitere 2 Wochen fortgesetzt.

Behandlung des Ulcus ventriculi

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg über 4 Wochen. Das Ulcus heilt normalerweise innerhalb von 4 Wochen ab. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht vollständig geheilt sind, kann die Medikation jedoch bei gleicher Dosis für weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Refluxösophagitis

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg über 4 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht vollständig geheilt sind, kann die Behandlung bei gleicher Dosis für weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

Prophylaxe der Refluxösophagitis

Einmal täglich 15 mg. Wenn erforderlich, kann die Dosis auf bis zu 30 mg täglich erhöht werden.

Eradikation von Helicobacter pylori

Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten bezüglich bakterieller Resistenzen, Therapiedauer (in der Mehrzahl der Fälle 7 Tage, jedoch teilweise bis zu 14 Tage) und sachgemäßer Anwendung der antibakteriellen Wirkstoffe offizielle lokale Leitlinien berücksichtigt werden.

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 30 mg Agopton über 7 Tage in Kombination mit einer der folgenden Alternativen:
Zweimal täglich 250 - 500 mg Clarithromycin + zweimal täglich 1 g Amoxicillin.
Zweimal täglich 250 mg Clarithromycin + zweimal täglich 400 - 500 mg Metronidazol.

Eradikationsraten von *H. pylori* von bis zu 90 % wurden bei Kombination von Clarithromycin mit Agopton und Amoxicillin oder Metronidazol erzielt.

Sechs Monate nach erfolgreicher Eradikationsbehandlung ist das Risiko für eine Reinfektion gering und das Auftreten eines Rezidivs daher unwahrscheinlich.

Die Verwendung eines Therapieregimes bestehend aus zweimal täglich 30 mg Lansoprazol, zweimal täglich 1 g Amoxicillin und zweimal täglich 400 - 500 mg Metronidazol wurde ebenfalls untersucht. Unter Verwendung dieser Kombination wurden niedrigere Eradikationsraten beobachtet als bei Therapieregimen mit Clarithromycin. Die Behandlung kann bei Personen geeignet sein, die Clarithromycin als Bestandteil einer Eradikationsbehandlung nicht einnehmen können, sofern die örtlichen Resistenzraten gegenüber Metronidazol niedrig sind.

Behandlung von NSAR-assoziiertem gutartigen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen

Einmal täglich 30 mg über 4 Wochen. Bei nicht vollständig geheilten Patienten kann die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgeführt werden. Bei Risikopatienten bzw. Patienten mit schlecht heilenden Ulzera sollte wahrscheinlich eine längere Behandlungsdauer und/oder eine höhere Dosis verwendet werden.

Prophylaxe von NSAR-assoziiertem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten (wie zum Beispiel Alter > 65 Jahre oder Ulcus ventriculi bzw. Ulcus duodeni in der Anamnese), die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen

Einmal täglich 15 mg. Bei mangelndem Ansprechen auf die Behandlung sollte als Dosis einmal täglich 30 mg verwendet werden.

Symptomatische gastroösophageale Refluxerkrankung

Die empfohlene Dosis beträgt täglich 15 mg oder 30 mg. Eine Symptomlinderung wird rasch erreicht. Die Dosierung sollte individuell angepasst werden. Falls sich die Symptome innerhalb von 4 Wochen unter einer Tagesdosis von 30 mg nicht gebessert haben, werden weiterführende Untersuchungen empfohlen.

Zollinger-Ellison-Syndrom

Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 60 mg. Die Dosierung sollte individuell angepasst und solange wie erforderlich fortgesetzt werden. Es sind Tagesdosen von bis zu 180 mg verwendet worden. Falls die erforderliche Tagesdosis mehr als 120 mg beträgt, sollte die Tagesdosis auf eine zweimal tägliche Gabe aufgeteilt werden.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Lebererkrankung sollten regelmäßig überwacht werden und es wird eine Reduktion der Tagesdosis um 50 % empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten

Aufgrund der reduzierten Elimination von Lansoprazol bei älteren Patienten kann eine individuelle Dosisanpassung erforderlich sein. Eine Tagesdosis von 30 mg sollte bei älteren Patienten außer bei zwingenden klinischen Indikationen nicht überschritten werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Agopton bei Kindern wird nicht empfohlen, da klinische Daten nur begrenzt vorliegen (siehe Abschnitt 5.2) und die Relevanz der Studienergebnisse an Jungtieren für den Menschen derzeit unbekannt ist (siehe Abschnitt 5.3).
Die Behandlung von kleinen Kindern unter einem Jahr sollte vermieden werden, da die verfügbaren Daten keine günstigen Effekte bei der Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit gezeigt haben.

Art der Anwendung

Zur Erzielung einer optimalen Wirkung sollte Agopton einmal täglich morgens eingenommen werden, außer bei der Anwendung zur *H. pylori*-Eradikation, bei der die Behandlung zweimal täglich erfolgen sollte, einmal morgens und einmal abends. Agopton sollte mindestens 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Agopton schmeckt nach Erdbeeren und sollte auf die Zunge gelegt und behutsam gelutscht werden. Die Tablette zerfällt rasch im Mund. Die dabei freigesetzten magensaftresistenten Mikrogranula werden mit dem Speichel geschluckt. Alternativ kann die Tablette als Ganzes mit einem Schluck Wasser eingenommen werden.

Die Schmelztabletten können in einer kleinen Menge Wasser dispergiert und über eine nasogastrale Sonde oder mit einer Spritze oral verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bösartiger Magentumor

Wie bei anderen Ulcustherapien sollte bei der Behandlung eines Ulcus ventriculi mit Lansoprazol die Möglichkeit eines bösartigen Magentumors ausgeschlossen werden, da Lansoprazol die Symptome maskieren und die Diagnose verzögern kann.

HIV-Proteaseinhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lansoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Absorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, wie Atazanavir und Nelfinavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypomagnesiämie

Es wurde selten über Fälle von schwerer Hypomagnesiämie bei Patienten berichtet, die für mindestens 3 Monate, und in den meisten Fällen für 1 Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wie Lansoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Erscheinungsformen von Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten, die anfangs schleichend beginnen und daher übersehen werden können. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Nach einer Magnesiumersatztherapie und dem Abbruch der Behandlung mit dem Protonenpumpenhemmer hat sich die Hypomagnesiämie (und Hypomagnesiämie-assoziierte Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie) bei den meisten der betroffenen Patienten gebessert.

Bei Patienten unter voraussichtlicher Langzeittherapie oder gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt die Untersuchung des Magnesiumspiegels vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung in Erwägung ziehen.

Einfluss auf die Vitamin B_{12}-Absorption

Lansoprazol kann, wie jedes säurereduzierende Arzneimittel, durch Hypo- oder Achlorhydrie zu einer reduzierten Absorption von Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) führen.
Dies sollte bei Patienten mit reduzierter Speicherkapazität oder Risikofaktoren für eine unzureichende Vitamin B_{12}-Absorption, die eine Langzeittherapie erhalten oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet wurden, in Betracht gezogen werden.

Leberfunktionsstörung

Lansoprazol sollte bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Durch Bakterien verursachte gastrointestinale Infektionen

Lansoprazol könnte, wie alle PPIs, zu einer Vermehrung der normalerweise im Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien, führen. Dies kann das Risiko einer gastrointestinalen Infektion, hervorgerufen durch Bakterien wie *Salmonella*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile*, erhöhen.

Bei Patienten, die an gastroduodenalen Ulzera leiden, sollte die Möglichkeit einer Infektion mit *H. pylori* als ätiologischer Faktor in Betracht gezogen werden.

Wenn Lansoprazol bei der Eradikationstherapie von *H. pylori* in Kombination mit Antibiotika verwendet wird, sollten auch die Fachinformationen dieser Antibiotika berücksichtigt werden.

Langzeitbehandlung

Wegen begrenzter Sicherheitsdaten bei Patienten, die eine Erhaltungstherapie länger als ein Jahr erhielten, sollte bei diesen Patienten eine regelmäßige Überprüfung der Behandlung und eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung durchgeführt werden.

Gastrointestinale Störungen

Sehr selten wurde bei Patienten unter der Einnahme von Lansoprazol über das Auftreten einer Kolitis berichtet. Daher sollte bei schweren und/oder anhaltenden Durchfällen ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Co-Administration mit NSARs

Die Behandlung zur Prävention peptischer Ulzera bei Patienten, bei denen eine Langzeittherapie mit NSAR erforderlich ist, sollte auf Hochrisikopatienten beschränkt werden [z. B. vorherige gastrointestinale Blutung, Perforation oder Ulcus, fortgeschrittenes Lebensalter, gleichzeitige Behandlung mit Arzneimitteln für die bekannt ist, dass sie das Risiko für unerwünschte Ereignisse im oberen Gastrointestinaltrakt erhöhen (z. B. Kortikosteroide oder Antikoagulanzien), Vorliegen eines schwerwiegenden Komorbiditätsfaktors oder längere Anwendung von NSAR im Bereich der maximal empfohlenen Dosis].

Knochenfrakturen

Die Anwendung von Protonenpumpenhemmern, insbesondere in hohen Dosierungen und über längere Zeit (> 1 Jahr), kann das Frakturrisiko von Hüfte, Handgelenk und Wirbelsäule leicht erhöhen, überwiegend bei älteren Patienten oder beim Bestehen bekannter Risikofaktoren. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtrisiko für Frakturen um 10 - 40% erhöhen können. Diese Erhöhung hängt möglicherweise mit anderen Risikofaktoren zusammen. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten eine Behandlung nach aktuellen klinischen Leitlinien und eine ausreichende Zufuhr an Vitamin D und Calcium erhalten.

Schwere Nebenwirkungen der Haut

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs: Severe Cutaneous Adverse Reactions)) einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktionen mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden im Zusammenhang mit Lansoprazol mit unbekannter Häufigkeit berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Zum Zeitpunkt der Verschreibung sollten die Patienten über die Anzeichen und Symptome informiert und engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, muss Lansoprazol sofort abgesetzt und eine alternative Behandlung in Betracht gezogen werden.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Lansoprazol abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Agopton enthält den Süßstoff Aspartam (E 951, eine Phenylalaninquelle) und kann schädlich für Patienten mit Phenylketonurie sein.

Nierenfunktionsstörung

Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Lanzoprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Lanzoprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.
Bei Verdacht auf TIN sollte Lanzoprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Agopton mindestens 5 Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Agopton enthält Lactose

Da Agopton Lactose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption Agopton nicht einnehmen.

Agopton enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Lansoprazol auf andere Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Lansoprazol kann die Resorption von anderen Arzneimitteln beeinflussen, bei denen der pH-Wert im Magen entscheidend für die orale Bioverfügbarkeit ist.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Lansoprazol mit HIV-Proteasehemmern, deren Absorption vom pH-Wert der Magensäure abhängt, wie Atazanavir und Nelfinavir, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ketoconazol und Itraconazol

Die Resorption von Ketoconazol und Itraconazol aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Magensäure verstärkt. Die Gabe von Lansoprazol kann zu sub-therapeutischen Konzentrationen von Ketoconazol und Itraconazol führen. Daher sollte die kombinierte Gabe mit Lansoprazol vermieden werden.

Digoxin

Eine gleichzeitige Gabe von Lansoprazol und Digoxin kann zu einem Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel führen. Der Digoxin-Plasmaspiegel sollte daher überwacht werden und, sofern erforderlich, die Digoxindosis bei Initiierung und Beendigung einer Behandlung mit Lansoprazol angepasst werden.

Methotrexat

Die gleichzeitige Gabe von hochdosiertem Methotrexat kann das Serumlevel von Methotrexat und/oder seinem Metaboliten erhöhen und verlängern. Dies kann möglicherweise zu Methotrexattoxizitäten führen. Aus diesem Grund sollte bei Anwendung von hochdosiertem Methotrexat in Betracht gezogen werden, Lansoprazol zwischenzeitlich abzusetzen.

Warfarin

Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol 60 mg und Warfarin beeinflusst die Pharmakokinetik von Warfarin oder INR nicht. Es wurde jedoch von verlängerten INR- und Prothrombinzeiten bei Patienten, die sowohl PPIs und Warfarin erhalten haben, berichtet. Eine Verlängerung der INR- und Prothrombinzeit kann zu unnormalen Blutungen und sogar Tod führen. Patienten mit gleichzeitiger Einnahme von Lansoprazol und Warfarin müssen hinsichtlich einer Verlängerung der INR- und Prothrombinzeit beobachtet werden, insbesondere wenn die gleichzeitige Behandlung begonnen oder beendet wird.

Arzneimittel, die über P450-Enzyme metabolisiert werden

Lansoprazol kann die Plasmakonzentrationen von Arzneimitteln erhöhen, die über CYP3A4 metabolisiert werden. Vorsicht ist geboten, wenn Lansoprazol mit Arzneimitteln kombiniert wird, die über dieses Enzym metabolisiert werden und eine enge therapeutische Breite haben.

Theophyllin

Lansoprazol reduziert die Plasmakonzentration von Theophyllin, was zu einer Abnahme der erwarteten klinischen Wirkung der Theophyllindosis führen kann. Patienten, die gleichzeitig Lansoprazol und Theophyllin erhalten, sollten regelmäßig untersucht werden.

Tacrolimus

Die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol erhöht die Plasmakonzentration von Tacrolimus (einem Substrat für CYP3A und Pgp). Eine Exposition von Lansoprazol erhöht die mittlere Tacrolimus-Exposition um bis zu 81 %. Bei gleichzeitiger Gabe ist daher bei Initiierung und Beendigung von Lansoprazol eine Überwachung der Plasmakonzentration von Tacrolimus anzuraten.

Arzneimittel, die über P-Glycoprotein transportiert werden

Für Lansoprazol wurde beobachtet, dass es *in vitro* das Transportprotein P-Glycoprotein (P-gp) inhibiert. Die klinische Bedeutung hierfür ist nicht bekannt.

<u>Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lansoprazol</u>

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren

Fluvoxamin
Bei kombinierter Gabe von Lansoprazol mit dem CYP2C19-Inhibitor Fluvoxamin sollte eine Dosisreduktion von Lansoprazol erwogen werden. Die Plasmakonzentration von Lansoprazol erhöht sich bis auf das Vierfache.

Arzneimittel, die CYP2C19 und CYP3A4 induzieren
Enzyminduktoren von CYP2C19 und CYP3A4 wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können den Plasmaspiegel von Lansoprazol deutlich reduzieren.

Andere

Sucralfat/Antazida

Sucralfat/Antazida können die Bioverfügbarkeit von Lansoprazol reduzieren. Daher sollte Lansoprazol frühestens eine Stunde nach diesen Arzneimitteln eingenommen werden.

Bisher wurden keine klinisch bedeutsamen Interaktionen zwischen Lansoprazol und nichtsteroidalen anti-inflammatorischen Wirkstoffen belegt, obwohl bisher keine formalen Interaktionsstudien durchgeführt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzt Daten für die Anwendung von Lansoprazol in der Schwangerschaft vor. Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Als Vorsichtsmaßnahme ist daher darauf zu verzichten, Lansoprazol während der Schwangerschaft anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lansoprazol in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierversuche haben gezeigt, dass Lansoprazol in die Muttermilch übergeht.

Bei der Entscheidung, das Stillen fortzusetzen oder abzubrechen bzw. die Therapie mit Lansoprazol fortzusetzen oder abzubrechen, sollten die jeweiligen Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Therapie mit Lansoprazol für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Effekte von Lansoprazol auf die Fertilität von Menschen vor. Bei männlichen und weiblichen Ratten war die Fertilität durch Lansoprazol nicht beeinträchtigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es können unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Schwindel, Vertigo, Sehstörungen und Somnolenz auftreten (siehe Abschnitt 4.8). In diesen Fällen kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Zusammenfassung von Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Für alle Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, ist eine Häufigkeitsangabe nicht möglich, weshalb sie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt werden.
Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit / Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Thrombozytopenie*, Eosinophilie, Leukopenie*	Anämie	Agranulozytose*, Panzytopenie*	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock*	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen					Hyponatriämie*, Hypo-magnesiämie*, Hypokalzämie*† und Hypokaliämie*†
Psychiatrische Erkrankungen		Depression	Schlaflosigkeit, Halluzination, Verwirrtheit		Visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel		Unruhe, Vertigo, Parästhesie, Somnolenz, Tremor		
Augenerkrankungen			Sehstörungen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Diarrhoe, Magenschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Flatulenz, trockener Mund oder Hals, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)		Glossitis, Candidose der Speiseröhre, Pankreatitis, Geschmacksstörungen	Colitis*, Stomatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen	Anstieg der Leberenzym werte		Hepatitis, Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Urticaria, Juckreiz, Hautausschlag		Petechien, Purpura, Haarausfall, Erythema multiforme, Photosensibilität	Stevens-Johnson-Syndrom*, Lyell-Syndrom*	Subakuter kutaner Lupuserythematodes* (siehe Abschnitt 4.4) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Fraktur von Hüfte, Handgelenk oder Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			

Häufigkeit / System organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Tubulo-interstitielle Nephritis (mit möglichem Fortschreiten zu Nierenversagen)		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Ödem	Fieber, Hyperhidrose, Angioödem, Anorexie, Impotenz		
Untersuchungen				Anstieg der Cholesterin- und Triglycerid-spiegel, Hypo-natriämie	

* Nebenwirkungen, die nach der Zulassung von Dexlansoprazol beobachtet wurden (da diese Nebenwirkungen freiwillig von einer Population ungewisser Größe gemeldet wurden, kann die Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

† Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Lansoprazol sind beim Menschen nicht bekannt (obwohl die akute Toxizität wahrscheinlich gering ist). Folglich können daher keine Hinweise zur Behandlung einer Überdosierung gegeben werden. Jedoch wurden in klinischen Studien orale Tagesdosen von bis zu 180 mg Lansoprazol und i.v.-Dosen von bis zu 90 mg Lansoprazol verabreicht, ohne dass relevante Nebenwirkungen auftraten.

Für mögliche Symptome einer Überdosierung von Lansoprazol siehe Abschnitt 4.8.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte der Patient überwacht werden. Lansoprazol kann durch Hämodialyse nicht in relevantem Ausmaß eliminiert werden. Sofern erforderlich, wird eine Magenentleerung, die Gabe von Aktivkohle und eine symptomatische Therapie empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC03.

Lansoprazol ist ein im Magen wirkender Protonenpumpenhemmer. Es inhibiert die terminale Phase der Magensäureproduktion, indem es die Aktivität der H^+/K^+-ATPase der Parietalzellen im Magen inhibiert. Die Inhibition ist dosisabhängig und reversibel und der Effekt wirkt sich sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion aus. Lansoprazol wird in den Parietalzellen angereichert und in deren azider Umgebung aktiviert, worauf es mit der Sulfhydrylgruppe der H^+/K^+-ATPase reagiert, was zu einer Inhibition der Enzymaktivität führt.

Auswirkungen auf die Säuresekretion im Magen

Lansoprazol ist ein spezifischer Inhibitor der Protonenpumpe der Parietalzellen. Eine orale Einmalgabe von 30 mg Lansoprazol inhibiert eine pentagastrinstimulierte Magensäuresekretion um ca. 80 %. Nach wiederholter täglicher Gabe über sieben Tage wird eine Inhibition der Magensäuresekretion in Höhe von ungefähr 90 % erreicht. Lansoprazol hat eine entsprechende Auswirkung auf die Basalsekretion der Magensäure. Eine orale Einmalgabe von 30 mg reduziert die Basalsekretion um ca. 70 %, so dass die Symptome der Patienten bereits ab der ersten Dosis gelindert werden. Nach wiederholter Gabe über acht Tage beträgt die Reduktion ungefähr 85 %. Durch eine Kapsel (30 mg) täglich wird eine rasche Linderung erreicht, und bei den meisten Patienten mit Ulcus duodeni tritt innerhalb von 2 Wochen sowie bei Patienten mit Ulcus ventriculi und Refluxösophagitis innerhalb von 4 Wochen eine Genesung ein. Durch die Reduktion der Magensaftazidität schafft Lansoprazol eine Umgebung, in der geeignete Antibiotika *H. pylori* wirksam bekämpfen können.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Lansoprazol ist ein Razemat bestehend aus zwei aktiven Enantiomeren, die in der sauren Umgebung der Parietalzellen in die aktive Form biotransformiert werden. Da Lansoprazol durch Magensäure rasch inaktiviert wird, wird es in magensaftresistenter Darreichungsform zur systemischen Resorption verabreicht.

Resorption und Verteilung

Lansoprazol weist nach Einmalgabe eine hohe (80 - 90%) Bioverfügbarkeit auf. Maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1,5 bis 2,0 Stunden erreicht. Nahrungsaufnahme verlangsamt die Resorptionsrate von Lansoprazol und reduziert die Bioverfügbarkeit um ungefähr 50 %. Die Plasmaproteinbindung beträgt 97 %.

Studien haben gezeigt, dass Schmelztabletten, wenn sie in einer kleinen Menge Wasser dispergiert und über eine Spritze direkt in den Mund bzw. über eine nasogastrale Sonde verabreicht werden, im Vergleich zur üblichen Art der Anwendung zu äquivalenten AUC-Werten führten.

Biotransformation und Elimination

Lansoprazol unterliegt einem ausgeprägten Lebermetabolismus und die Metabolite werden sowohl renal als auch biliär ausgeschieden. Die Metabolisierung von Lansoprazol wird vorwiegend über das Enzym CYP2C19 katalysiert. Das Enzym CYP3A4 trägt ebenfalls zur Metabolisierung bei. Die

Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Einmal- oder Mehrfachgabe bei gesunden Probanden 1 bis 2 Stunden. Bei gesunden Probanden gibt es nach Mehrfachgabe keine Hinweise auf eine Akkumulation. Im Plasma wurden Sulfon-, Sulfid- und 5-Hydroxyl-Derivate von Lansoprazol nachgewiesen. Diese Metabolite verfügen über eine sehr geringe oder keine antisekretorische Aktivität.

Eine Studie mit ^{14}C-markiertem Lansoprazol zeigte, dass ungefähr ein Drittel der verabreichten Strahlungsdosis mit dem Urin und zwei Drittel mit den Fäzes ausgeschieden wurden.

Spezielle Patientenpopulationen

Ältere Patienten

Die Elimination von Lansoprazol ist bei älteren Patienten vermindert, wobei die Eliminationshalbwertszeit um ungefähr 50 % bis 100 % verlängert ist. Die maximalen Plasmakonzentrationen waren bei älteren Patienten nicht erhöht.

Pädiatrischen Patienten

Die Auswertung zur Pharmakokinetik bei Kindern im Alter von 1 - 17 Jahren zeigte bei Dosen von 15 mg bei Personen mit einem Körpergewicht von unter 30 kg und 30 mg bei Patienten mit einem Körpergewicht von mehr als 30 kg eine ähnliche Exposition wie bei Erwachsenen. Die Untersuchung einer Dosis von 17 mg/m^2 Körperoberfläche oder 1 mg/kg Körpergewicht führte ebenfalls zu einer vergleichbaren Lansoprazol-Exposition bei Kindern im Alter von 2 - 3 Monaten bis zu einem Jahr verglichen mit Erwachsenen.

Eine im Vergleich zu Erwachsenen höhere Lansoprazol-Exposition wurde bei Säuglingen im Alter von weniger als 2 - 3 Monaten bei als Einzeldosis verabreichten Dosen von 1,0 mg/kg und 0,5 mg/kg Körpergewicht beobachtet.

Eingeschränkte Leberfunktion

Die Lansoprazol-Exposition ist bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz doppelt so hoch und noch viel stärker erhöht bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberinsuffizienz.

Schlechte CYP2C19-Metabolisierer

CYP2C19 unterliegt einem genetischen Polymorphismus und 2 - 6 % der Population, sogenannte schlechte Metabolisierer (PMs = poor metabolisers), sind homozygot für ein mutantes CYP2C19-Allel und verfügen daher über kein funktionales CYP2C19-Enzym. Die Lansoprazolexposition ist ein Vielfaches höher als bei extensiven Metabolisierern (EMs = extensive metabolisers).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die nicht-klinischen Daten lassen, basierend auf konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität oder Genotoxizität, keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In zwei Studien zur Kanzerogenität an Ratten führte Lansoprazol zu einer dosisabhängigen ECL-Zell-Hyperplasie im Magen und zu ECL-Zell-Karzinoiden verbunden mit einer Hypergastrinämie aufgrund der Inhibition der Säuresekretion. Zudem wurden eine intestinale Metaplasie sowie Leydigzell-Hyperplasie und benigne Leydigzell-Tumoren beobachtet. Nach 18-monatiger Behandlung wurde eine Retinaatrophie beobachtet. Dies wurde nicht bei Affen, Hunden oder Mäusen beobachtet.

In Studien zur Kanzerogenität an Mäusen entwickelte sich eine dosisabhängige ECL-Zell-Hyperplasie im Magen sowie Lebertumoren und Adenome des Rete testis.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Studien an Jungtieren

Studien an jugendlichen Ratten (8-wöchige Studie, 6-wöchige toxikokinetische Dosistitrationsstudie, Entwicklungssensitivitätsstudie), die die pädiatrische Population unter 12 Jahren abdeckten, haben eine erhöhte Inzidenz von Herzklappenverdickungen gezeigt. Nach einer 4-wöchigen arzneimittelfreien Erholungsphase verschwanden die Befunde oder schwächten sich ab. Jugendliche Ratten, die noch keine 21 Tage alt waren (dieses Alter entspricht etwa 2 Jahren beim Menschen) reagierten empfindlicher in Bezug auf die Entwicklung einer Herzklappenverdickung. Die Sicherheitsspanne zu der beim Menschen erwarteten Exposition liegt im Bereich des 3- bis 6-fachen der Exposition in Jugendstudien bezogen auf die AUC beim NOEL (no-observed-effect-level) (8-wöchige Studie, 6-wöchige toxikokinetische Dosistitrationsstudie) oder LOEL (lowest-observed-effect level) (Entwicklungssensitivitätsstudie).
Die Relevanz dieser Ergebnisse für Kinder unter 12 Jahren ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose,
Schweres basisches Magnesiumcarbonat,
Niedrigsubstituierte Hydroxypropylcellulose
Hyprolose
Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Talkum
Mannitol
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) 30 %
Polyacrylatdispersion 30 %
Macrogol 8000
Wasserfreie Citronensäure
Glycerolmonostearat
Polysorbat 80
Triethylcitrat
Eisen(III)-oxid (E 172)
Crospovidon
Magnesiumstearat
Erdbeer-Aroma
Aspartam (E 951).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C und in der Originalpackung lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

In Deutschland sind folgende Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen erhältlich:

Originalpackung mit 14 Schmelztabletten.
Originalpackung mit 28 Schmelztabletten.
Originalpackung mit 98 Schmelztabletten.

Klinikpackung mit 50 (5 x 10) Schmelztabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325
Fax: 0800 8253329
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Agopton Tabs 15 mg: 38409.01.00
Agopton Tabs 30 mg: 38409.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

November 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte verfügbar.