

## **ANHANG I**

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKEN  
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DES ANTRAGSTELLERS, DER  
INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN  
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Belgien	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazole BEXAL 15 mg gélules gastro-resistantes	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazole BEXAL 30 mg gélules gastro-resistantes	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Finnland	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansopon 15mg	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansopon 30 mg	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Luxemburg	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL 15 mg Hartkapseln	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazol HEXAL 30 mg Hartkapseln	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen

## **ANHANG II**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

### KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON LANSOPON 15 MG, 30 MG, MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN (siehe Anhang I)

Lansopon 15 mg, 30 mg, magensaftresistente Hartkapseln waren Gegenstand eines Schiedsverfahrens gemäß Artikel 29 der Richtlinie 2001/83/EG des Rates in der geänderten Fassung, nachdem von Deutschland während eines Verfahrens der gegenseitigen Anerkennung, in dem Finnland als Referenzmitgliedstaat auftrat, Bedenken geäußert worden waren. Die vorgebrachten Bedenken bezogen sich auf Diskrepanzen im Vergleich zu den Referenzprodukten hinsichtlich der Dosierung.

#### Eradikation von *Helicobacter pylori* und Heilung eines peptischen Ulcus

Es wurde gezeigt, dass die Eradikation von *H. pylori* zur definitiven Heilung des duodenalen Ulcus und der meisten Magenulcera führt. Ebenso wurde nachgewiesen, dass die Eradikation einem Ulcusrezidiv vorbeugt, ohne dass eine säuresekretionshemmende Erhaltungstherapie notwendig ist.

Lansoprazol 30 mg in Kombination mit Amoxicillin 1 g, Clarithromycin 250 bzw. 500 mg oder Metronidazol 400 mg zweimal täglich resultierte in Eradikationsraten von 71 bis 94 %; die Ulcus-Heilungsraten lagen in Studien mit geeignetem Design allgemein bei >80 %. Vorläufige Daten lassen darauf schließen, dass eine auf Lansoprazol basierende Eradikationstherapie bei Kindern und älteren Menschen wirksam ist. Dreifachtherapien mit einem Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin und entweder Amoxycillin oder Metronidazol sind die anerkannteste Behandlung für *Helicobacter pylori*-Infektionen. Kombinationen von Lansoprazol mit einem oder zwei Antibiotika führten zu einer äquivalenten Eradikation von *H. pylori*. Bei einer Dreifachtherapie auf der Basis eines Protonenpumpenhemmers über 14 Tage wurden bessere Ergebnisse erzielt als bei einer siebentägigen Therapie.

Eine Metaanalyse von Studien, bei denen eine zweimal täglich verabreichte, einwöchige Dreifachtherapie mit einem Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin (C) und Amoxycillin (A) (PCA) mit Therapien verglichen wurde, die einen Protonenpumpenhemmer, Clarithromycin und ein Nitroimidazol (N) (PCN) zur *H. pylori*-Eradikation verwendeten, lieferte Belege für eine ähnliche Wirksamkeit in Bezug auf die *H. pylori*-Eradikation.

Die Kombination von Lansoprazol mit Antibiotika sowohl in Form einer Doppel- als auch in Form einer Dreifachtherapie hat eine *H. pylori*-Eradikationsrate zwischen 80 und 90 % ergeben. Eine Dreifachtherapie ermöglicht die Eradikation von *H. pylori* in mehr als 85 % der Fälle bei Patienten mit peptischem Ulcus.

#### Nutzen-Risiko-Erwägungen

Die verfügbaren Daten unterstützen die Verwendung von Lansoprazol-Amoxicillin-Clarithromycin als Firstline-Behandlung. Im Falle einer Resistenz gegenüber Clarithromycin oder eines Behandlungsversagens kann die Kombination aus Lansoprazol-Amoxicillin-Metronidazol verwendet werden, und bei Beta-Lactam-Allergie wird die Kombination aus Lansoprazol-Clarithromycin-Metronidazol empfohlen. Zur Vermeidung eines Behandlungsversagens sollten jedoch lokale antibakterielle Resistenzmuster und lokale Leitlinien in Betracht gezogen werden.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lansopon 15 mg, 30 mg wird als günstig erachtet, sofern angemessene Informationen zur *H. pylori*-Eradikationstherapie in die SPC aufgenommen werden.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Gegenstand des Verfahrens war die Einigung auf eine Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels im Hinblick auf die Dosierung für die *H. pylori*-Eradikationstherapie.
- Die von dem Antragsteller vorgeschlagene Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wurde auf der Grundlage der eingereichten Dokumentation und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses bewertet –

hat der CHMP die Erteilung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen mit den Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen, die in Anhang III für Lansopon und zugehörige Namen (siehe Anhang I) dargelegt sind.

### **ANHANG III**

#### **GEÄNDERTE ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS DES ENTSPRECHENDEN MITGLIEDSTAATES**

**Anmerkung:** Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 29 für Arzneimittel die Lansoprazol enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lansoprazol und zugehörige Namen (siehe Anhang I), 15 mg magensaftresistente Hartkapsel  
Lansoprazol und zugehörige Namen (siehe Anhang I), 30 mg magensaftresistente Hartkapsel

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Hartkapsel enthält 15 oder 30 mg Lansoprazol.

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Hartkapsel

15 mg:

Opake, gelbe Hartgelatinekapsel, die Pellets mit säureresistentem Überzug enthält.

30 mg:

Opake, weiße Hartgelatinekapsel, die Pellets mit säureresistentem Überzug enthält.

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

- Behandlung des endoskopisch oder radiologisch gesicherten Ulcus duodeni und Ulcus ventriculi
- Behandlung der Refluxösophagitis
- Langzeit-Prophylaxe der Refluxösophagitis
- Eradikation von *Helicobacter pylori* gemeinsam mit einer geeigneten Antibiotika-Therapie sowie Rezidivprophylaxe eines peptischen Ulcus bei Patienten mit H.-pylori-assoziierten Ulcera..
- Zollinger-Ellison-Syndrom.

### **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Verabreichung**

#### Behandlung des Ulcus duodeni:

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg. Die Dauer der Behandlung beträgt 2 Wochen. Bei Patienten, bei denen in diesem Zeitraum keine vollständige Abheilung erzielt worden ist, sollte die Einnahme in gleicher Dosis über weitere zwei Wochen fortgesetzt werden.

#### Behandlung des Ulcus ventriculi:

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 30 mg. Die Dauer der Behandlung beträgt 4 Wochen. In der Regel kommt es innerhalb von 4 Wochen zu einer Abheilung des Ulcus. Bei Patienten, bei denen in diesem Zeitraum keine vollständige Abheilung erzielt wurde, sollte die Einnahme in gleicher Dosis über weitere 4 Wochen fortgesetzt werden.

#### Behandlung der Refluxösophagitis:

Die empfohlene Lansoprazol-Dosis beträgt einmal täglich 30 mg. Die Behandlungsdauer beträgt vier Wochen. Bei Patienten, bei denen in diesem Zeitraum keine vollständige Abheilung erzielt worden ist, kann die Behandlung in gleicher Dosis über weitere vier Wochen fortgesetzt werden.

Prophylaxe der Refluxösophagitis:

Einmal täglich 15 mg. Die Dosis kann falls erforderlich auf 30 mg pro Tag angehoben werden.

Eradikation von *Helicobacter pylori*:

Über eine Woche zweimal täglich 30 mg Lansoprazol gemeinsam mit einer der folgenden drei Antibiotika-Kombinationen:

- a) Amoxicillin zweimal täglich 1 g + Clarithromycin zweimal täglich 500 mg,
- b) Clarithromycin zweimal täglich 250 mg + Metronidazol zweimal täglich 400-500 mg,
- c) Amoxicillin zweimal täglich 1 g + Metronidazol zweimal täglich 400-500 mg.

Die offiziellen örtlichen Anleitungen (z.B. nationale Empfehlungen) zu bakteriellen Resistenzen und zum geeigneten Einsatz sowie zur angemessenen Verordnung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.

Zollinger-Ellison-Syndrom:

Die empfohlene Startdosis beträgt einmal täglich 60 mg. Die Dosis sollte individuell angepasst und die Behandlung so lange wie notwendig fortgesetzt werden. Es wurden Tagesdosen von bis zu 180 mg verabreicht. Liegt die erforderliche Dosis oberhalb von 120 mg, sollte sie auf zwei Gaben verteilt werden.

Eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion:

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Allerdings sollte die normale Tagesdosis von 30 mg bei diesen Patienten nicht überschritten werden. Bei der Verabreichung von Lansoprazol an Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist Vorsicht geboten. Bei Patienten mit leichter Funktionseinschränkung sollte die Dosis 30 mg nicht überschreiten. Bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte die Dosis auf 15 mg pro Tag begrenzt werden. Da Daten zu Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion fehlen, sollten diese Patienten nicht mit Lansoprazol behandelt werden (siehe Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Kinder:

Lansoprazol wird für Kinder nicht empfohlen, da Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Population nicht nachgewiesen wurden.

Ältere Patienten:

Aufgrund der verzögerten Elimination von Lansoprazol bei älteren Patienten kann es notwendig werden, die Behandlung unter Anpassung an die individuellen Erfordernisse in einer Dosis von 15 bis 30 mg durchzuführen. Die Tagesdosis sollte bei älteren Patienten jedoch 30 mg nicht überschreiten.

Die Kapseln werden unzerkaut mit Flüssigkeit eingenommen. Die Kapseln dürfen entleert werden, allerdings darf der Inhalt nicht zerkaut oder zerdrückt werden. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme verlangsamt und vermindert die Resorption von Lansoprazol. Das Arzneimittel erzielt die beste Wirkung, wenn es auf nüchternen Magen eingenommen wird.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen Lansoprazol oder einen der sonstigen Bestandteile des Produkts.



#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Diagnose des gastroduodenalen Ulcus bzw. der Refluxösophagitis sollte endoskopisch oder durch andere angemessene Diagnoseverfahren gesichert werden. Die Refluxösophagitis geht möglicherweise nicht mit Ulzerationen und/oder sichtbarer Schädigung einher, so dass in bestimmten Fällen eine alleinige Endoskopie möglicherweise nicht ausreicht.

Vor Beginn der Behandlung eines Ulcus ventriculi mit Lansoprazol sollte die Möglichkeit eines malignen Tumors des Magens ausgeschlossen werden, da Lansoprazol dessen Symptome maskieren und die Diagnose verzögern kann.

Lansoprazol sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 "Dosierung, Art und Dauer der Anwendung").

Lansoprazol weist einen ähnlichen Wirkmechanismus auf wie Omeprazol und beide heben den pH-Wert im Magen an. Die folgenden Aussagen erfolgen in Analogie zu Omeprazol. Eine verminderte Azidität des Magens aufgrund von Lansoprazol hat erhöhte Zahlen von üblicherweise im Magen-Darm-Trakt auftretenden Bakterien im Magen zur Folge. Die Behandlung mit Lansoprazol führt zu einem geringgradig erhöhten Risiko, an Infektionen des Magen-Darm-Traktes wie *Salmonellen*- und *Campylobacter*-Infektionen zu erkranken.

Bei Patienten mit gastroduodenalem Ulcus ist die Möglichkeit einer H.-pylori-Infektion als ätiologischem Faktor in Betracht zu ziehen.

Da nur begrenzt Daten zur Sicherheit bei Patienten vorliegen, die eine Erhaltungstherapie über länger als ein Jahr erhalten, sollten bei diesen Patienten eine regelmäßige Kontrolle der Therapie und sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“).

Kommt es unter langfristigem Einsatz (>1 Jahr) zu Sehstörungen sollte ein Augenarzt konsultiert werden.

Patienten mit den seltenen erblichen Störungen Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### *Arzneimittel im Zusammenhang mit Cytochrom P450*

Da Lansoprazol über ein Cytochrom-P450-assoziiertes Enzymsystem (CYP2C19 und CYP3A4) metabolisiert wird, sind Wechselwirkungen mit Arzneimitteln möglich, die über das gleiche Enzymsystem metabolisiert werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Lansoprazol.

##### *Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen*

Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen, können die Plasmakonzentration von Lansoprazol anheben. Fluvoxamin, ein Hemmer von CYP2C19, bewirkte einen bis zu 4fachen Anstieg der Lansoprazol-Plasmakonzentrationen.

##### *Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen*

Arzneimittel, die CYP3A4 hemmen, wie Ketoconazol, Itraconazol, Proteaseinhibitoren, Makrolide etc. können die Plasmakonzentrationen von Lansoprazol deutlich anheben.

## **Einfluss von Lansoprazol auf andere Arzneimittel**

### *Ketoconazol und Itraconazol*

Die Resorption von Ketoconazol und Itraconazol aus dem Magen-Darm-Trakt ist in Gegenwart von Magensäure erhöht. Die Verabreichung von Lansoprazol kann subtherapeutische Konzentrationen von Ketoconazol und Itraconazol zur Folge haben und diese Kombination sollte vermieden werden. Der gleiche Effekt ist auch möglich, wenn Lansoprazol mit anderen Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption kombiniert wird.

### *Digoxin*

Die gemeinsame Verabreichung von Lansoprazol und Digoxin kann erhöhte Digoxin-Plasmaspiegel zur Folge haben. Daher sollten bei mit Digoxin behandelten Patienten die Plasmaspiegel kontrolliert und falls erforderlich die Digoxin-Dosis angepasst werden.

### Über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel

Lansoprazol kann die Plasmakonzentrationen von über CYP3A4 metabolisierten Arzneimitteln anheben. Bei Kombination von Lansoprazol mit über dieses Enzymsystem metabolisierten Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

### *Tacrolimus*

Bei gemeinsamer Verabreichung mit Lansoprazol kommt es zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Tacrolimus (ein CYP3A- und Pgp-Substrat). Die Lansoprazol-Exposition steigerte die durchschnittliche Tacrolimus-Exposition um bis zu 81 %. Bei Beginn oder Beendigung einer parallelen Lansoprazol-Therapie sollten die Tacrolimus-Plasmakonzentrationen kontrolliert werden.

### *Carbamazepin*

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Carbamazepin (einem CYP3A-Substrat) und Lansoprazol ist Vorsicht geboten. Diese Arzneimittelkombination kann zu erhöhten Carbamazepin- und verminderten Lansoprazol-Konzentrationen führen.

### *Phenytoin*

Studien zeigten, dass die Phenytoin-Dosis (CYP2C19- und CYP2C9-Substrat) bei gemeinsamer Verabreichung mit Lansoprazol möglicherweise reduziert werden muss. Bei Beginn und Beendigung einer Lansoprazol-Therapie ist Vorsicht geboten und es wird eine Kontrolle der Phenytoin-Plasmakonzentrationen empfohlen.

### *Warfarin*

Bei Beginn oder Beendigung einer Lansoprazol-Therapie bei Patienten, die bereits Warfarin erhalten, ist Vorsicht geboten und es werden häufigere Kontrollen empfohlen.

### *Theophyllin*

Lansoprazol vermindert die Plasmakonzentrationen von Theophyllin um 14 %. Bei einzelnen Patienten kann es zu einem klinisch relevanten Absinken kommen. Bei Kombination dieser beiden Arzneimittel ist Vorsicht geboten.

Es wurden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zwischen Lansoprazol und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) oder Diazepam nachgewiesen. Allerdings wurden keine formellen Interaktionsstudien zu Lansoprazol und NSAR durchgeführt.

Antazida und Sucralfat können die Bioverfügbarkeit von Lansoprazol vermindern. Aus diesem Grund sollte Lansoprazol mindestens eine Stunde vorher oder danach eingenommen werden.

Es wurde beobachtet, dass Lansoprazol das Transport-Protein P-Glycoprotein (Pgp) in vitro hemmt. Es ist nicht auszuschließen, dass Lansoprazol den Transport über dieses Protein beeinflussen und einen Anstieg der Plasmakonzentrationen von Pgp-Substraten wie Digoxin zur Folge haben könnte.

Bei gemeinsamer Verabreichung von Lansoprazol mit Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite ist Vorsicht geboten, da der Einfluss von Lansoprazol auf die Metabolisierung anderer Arzneimittel nicht umfangreich untersucht wurde.

Im Rahmen der Therapie von *Helicobacter-pylori*-Infektionen ist die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol, Clarithromycin und einem weiteren Antibiotikum vorgesehen. Der Einfluss dieser gleichzeitigen Verabreichung wurde noch nicht systematisch untersucht. Auf der Basis theoretischer Überlegungen ist als Vorsichtsmaßnahme mit vermehrten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu rechnen. Aus diesem Grund wird eine Überwachung der Serumspiegel anderer, während der 1-wöchigen Eradikationstherapie eingenommener Arzneimittel empfohlen. Das betrifft insbesondere solche Arzneimittel, die ebenfalls über das Cytochrom-P450-System verstoffwechselt werden.

Die folgenden Wechselwirkungen zwischen Lansoprazol und einem/zwei im Rahmen der Eradikationstherapie eingesetzten Antibiotikum/Antibiotika wurden bisher beobachtet:

<b>Parallel verabreichte Arzneimittel</b>	<b>Dosis und Dauer der parallelen Verabreichung</b>	<b>Auswirkung*</b>
<b>Lansoprazol + Clarithromycin</b>	30 mg + 500 mg 3-mal/Tag über 5 Tage	Anstieg der Plasmaspiegel eines Clarithromycin-Metaboliten um 16 %; Anstieg der Bioverfügbarkeit von Lansoprazol um 19 % bis 32 %
<b>Lansoprazol + Amoxicillin</b>	30 mg + 1.000 mg 3-mal/Tag über 5 Tage	Verlangsamt die Aufnahme von Amoxicillin
<b>Lansoprazol + Metronidazol</b>	Noch nicht untersucht	
<b>Lansoprazol + Clarithromycin + Amoxicillin</b>	30 mg + 500 mg + 1.000 mg zweimal täglich über 5 Tage	Anstieg der Bioverfügbarkeit und Halbwertszeit von Lansoprazol um jeweils 30 %; Anstieg der Plasmakonzentrationen eines Clarithromycin-Metaboliten um 30 %

\* Es ist wahrscheinlich, dass die Auswirkungen von Clarithromycin auf die Pharmakokinetik von Lansoprazol vom CYP2C19-Genotyp des Patienten abhängig sind. In diesem Fall wären die Auswirkungen bei langsamen Metabolisierern ausgeprägter als bei schnellen Metabolisierern.

Nahrungsaufnahme vermindert die Bioverfügbarkeit von Lansoprazol. Es wird empfohlen, Lansoprazol vor den Mahlzeiten einzunehmen.

#### **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Es liegen keine klinischen Daten zu mit Lansoprazol exponierten Schwangerschaften vor. Tierstudien wiesen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung hin.

Der Einsatz von Lansoprazol in der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es ist nicht bekannt, ob Lansoprazol in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. In Tierstudien wurde eine Sekretion von Lansoprazol in die Milch nachgewiesen. Es ist zu entscheiden, ob das Stillen fortgesetzt oder beendet oder die Lansoprazol-Therapie fortgesetzt oder beendet werden soll. Dabei sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Lansoprazol-Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Es kann zu unerwünschten Arzneimittelreaktionen wie Benommenheit und Müdigkeit kommen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“). In diesem Fall kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Dieser Umstand ist beim Fahren und Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“).

#### 4.8 Nebenwirkungen

	<b>Häufig (&gt; 1%)</b>	<b>Gelegentlich (0,1-1%)</b>	<b>Selten (0,01-0,1%)</b>	<b>Sehr selten (&lt;0,01%)</b>
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit, Diarrhö, Magenschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Blähungen und Dyspepsie		Mund- oder Rachentrockenheit, Glossitis, Kandidose des Ösophagus, Pankreatitis	Colitis, Stomatitis und Schwarz-färbung der Zunge
<b>Erkrankungen der Haut und der Haare</b>	Ekzem, Urtikaria und Juckreiz		Petechien, Purpura, Haarausfall, Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, Benommenheit		Ruhelosigkeit, Insomnie, Benommenheit, Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit, Schwindel und Parästhesien, Somnolenz, Tremor	
<b>Erkrankungen der Leber und der Nieren</b>		Anstieg der Konzentrationen der Leberenzyme	Hepatitis, Ikterus und interstitielle Nephritis	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Thrombozytopenie, Eosinophilie, Panzytopenie und Agranulozytose, Anämie, Leukopenie	Agranulozytose
<b>Herzerkrankungen und Gefäßerkrankungen</b>			periphere Ödeme, Palpitationen und Brustschmerzen	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen</b>			Muskel- und Gelenkschmerzen	
<b>Sinne</b>			Geschmacksveränderungen und Sehstörungen	
<b>Endokrine Erkrankungen</b>				Gynäkomastie, Galaktorrhö
<b>Allgemeine Erkrankungen</b>	Müdigkeit		Fieber, übermäßiges Schwitzen, Bronchialkonstriktion, Impotenz und	Anaphylaktischer Schock, allgemeines Unwohlsein

			Angioödem	
<b>Untersuchungen</b>				Anstieg der Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel

## 4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Lansoprazol-Überdosierung beim Menschen sind nicht bekannt (auch wenn die akute Toxizität vermutlich gering ist), so dass keine Anweisungen für die Therapie gegeben werden können. In Studien wurden Tagesdosen von bis zu 180 mg Lansoprazol verabreicht, ohne dass es zu relevanten unerwünschten Wirkungen kam.

Zu möglichen Symptomen einer Lansoprazol-Überdosierung siehe Abschnitt 4.8. „Nebenwirkungen“. Lansoprazol wird durch eine Hämodialyse nicht in relevantem Ausmaß eliminiert. Falls erforderlich werden Magenentleerung, Aktivkohle und eine symptomatische Therapie empfohlen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC03.

Lansoprazol ist ein Hemmer der Protonenpumpe des Magens und hemmt über eine Beeinträchtigung der  $H^+/K^+$ -ATPase-Aktivität in den Belegzellen des Magens den abschließenden Schritt der Magensäurebildung. Die Hemmung ist dosisabhängig und reversibel und die Wirkung betrifft sowohl die basale Magensäuresekretion als auch die Magensäuresekretion nach Stimulierung. Lansoprazol wird in den Belegzellen angereichert und dort durch das saure Milieu aktiviert. Über eine Reaktion mit der Sulfhydryl-Gruppe des Enzyms  $H^+/K^+$ -ATPase hemmt Lansoprazol anschließend die Aktivität dieses Enzyms.

#### Einfluss auf die Magensäuresekretion:

Lansoprazol ist ein spezifischer Hemmer der Protonenpumpe der Belegzellen. Eine einzelne orale Lansoprazol-Dosis von 30 mg hemmt die Pentagastrin-stimulierte Magensäure-Sekretion um etwa 80 %. Nach wiederholter täglicher Verabreichung über sieben Tage wird eine Hemmung der Magensäuresekretion um etwa 90 % erzielt. Der Einfluss auf die basale Magensäuresekretion ist entsprechend. Die einmalige orale Verabreichung einer Dosis von 30 mg vermindert die basale Sekretion um etwa 70 %, so dass der Patient bereits nach der allerersten Dosis eine Symptomlinderung erfährt. Nach wiederholter Verabreichung über acht Tage beträgt die Reduktion etwa 85 %. Durch eine Tagesdosis von 30 mg wird eine schnelle Symptomlinderung erzielt und bei den meisten Patienten mit Ulcus duodenale kommt es innerhalb von 2 Wochen und bei Patienten mit Ulcus ventriculi und Refluxösophagitis innerhalb von 4 Wochen zu einer Genesung.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption und Verteilung:

Lansoprazol wird durch Magensäure schnell inaktiviert und daher in Form von Granula mit säure-resistentem Überzug in Gelatine-Kapseln verabreicht. Die Resorption aus dem Duodenum erfolgt schnell und maximale Plasmakonzentrationen werden innerhalb von 1,5-2,0 Stunden erzielt. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach einmaliger oraler Verabreichung von 30 mg und nach wiederholter täglicher Verabreichung 80-90 %. Nahrungsaufnahme verlangsamt die Resorptionsrate von Lansoprazol und vermindert die Bioverfügbarkeit (AUC) um etwa 25 %. Antazida und Sucralfat können die Bioverfügbarkeit von Lansoprazol vermindern. Die Plasmaproteinbindung von Lansoprazol liegt bei etwa 95 %. Dieser Umstand hatte jedoch keine relevanten Auswirkungen auf andere an Plasmaproteine gebundene Arzneimittel.

#### Stoffwechsel und Elimination:

Die Metabolisierung von Lansoprazol wird vorwiegend durch das Enzym CYP2C19 katalysiert. Das Enzym CYP3A4 trägt ebenfalls zum Metabolismus bei. CYP2C19 unterliegt einem genetischen Polymorphismus und 2-6 % der Bevölkerung – als langsame Metabolisierer bezeichnet – sind für ein mutiertes CYP2C19-Allel homozygot und weisen aus diesem Grund kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym auf. Die Lansoprazol-Exposition ist bei langsamen Metabolisierern um ein Mehrfaches höher als bei schnellen Metabolisierern.

Die Eliminationshalbwertszeit von Lansoprazol beträgt 1,0-2,0 Stunden. Die Halbwertszeit bleibt im Therapieverlauf konstant. Die einmalige Gabe von Lansoprazol wirkt über mehr als 24 Stunden hemmend auf die Magensäuresekretion. Da Lansoprazol in den Belegzellen aktiviert wird, besteht kein Zusammenhang zwischen Plasmakonzentration und Hemmung der Magensäuresekretion. Lansoprazol wird vorwiegend in der Leber verstoffwechselt. Im Plasma wurden drei Metaboliten identifiziert: das Sulfon, 5-Hydroxy-Lansoprazol und das Sulfid. Diese Metaboliten besitzen keinen relevanten Einfluss auf die Säuresekretion. Etwa 15-50 % der Metaboliten werden im Urin und der Rest über den Stuhl ausgeschieden. Im Urin wurden drei Metaboliten nachgewiesen: 5-Hydroxy-Sulfon, 5-Hydroxy-Sulfid und 5-Hydroxy-Lansoprazol. Bei Patienten mit Zirrhose steigt die AUC von Lansoprazol signifikant an und die Eliminationshalbwertszeit ist verlängert. Es gibt jedoch keine Hinweise auf eine Akkumulation von Lansoprazol. Die Bioverfügbarkeit von Lansoprazol ist bei Niereninsuffizienz nicht in relevanter Weise verändert. Die Elimination von Lansoprazol ist bei älteren Patienten etwas verlangsamt.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität, Reproduktionstoxizität oder Gentoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In zwei Studien zum kanzerogenen Potential an Ratten bewirkte Lansoprazol eine dosisabhängige ECL-Zell-Hyperplasie im Magen und ECL-Zell-Karzinome, die im Zusammenhang mit der durch eine Hemmung der Magensäuresekretion verursachten Hypergastrinämie standen, sowie eine Retinaatrophie. Die Retinaatrophie trat erst nach 18-monatiger Behandlung auf und wurde bei Affen, Hunden und Mäusen nicht beobachtet. Bei Mäusen kam es zu einer dosisabhängigen ECL-Zell-Hyperplasie des Magens sowie zu Lebertumoren und Adenomen des Rete testis. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist unbekannt.

Die Ergebnisse von Studien zum kanzerogenen Potential zeigen, dass die Lansoprazol-Therapie bei Ratten mit einer Leydigzell-Hyperplasie und benignen Leydigzell-Tumoren einherging.

In Tierstudien wurde bei Ratten eine intestinale Metaplasie beobachtet. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist unbekannt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Sonstige Bestandteile**

Sugar Spheres (neutrale Pellets, Saccharose und Maisstärke)  
Natriumlaurylsulfat  
Meglumin  
Mannitol  
Hypromellose  
Macrogol 6000  
Talcum  
Polysorbat 80  
Titandioxid (E 171)

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 %

Kapselhülle:

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Zusätzlich für Lansoprazol 15 mg:

Chinolingelb (E 104)

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25°C lagern.

Zum Schutz vor Feuchtigkeit in der Originalverpackung aufbewahren.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/Aluminium-Blister (Al/OPA/PVC/PE)

*Lansoprazol 15 mg:*

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

*Lansoprazol 30 mg:*

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

## **6.6 Hinweise für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise.

## **7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

**9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

**10. STAND DER INFORMATION**