

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>
Österreich	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg - Hartkapseln	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansohexal 30 mg - Hartkapseln	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Dänemark	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansoprazol HEXAL	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazol HEXAL	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Deutschland	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansohexal 15 mg Hartkapseln	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansohexal 30 mg Hartkapseln	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Finnland	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	-	Lansoprazol HEXAL 15 mg	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansoprazol HEXAL 30 mg	30 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
Schweden	-	HEXAL AG Industriestraße 25 D-83607 Holzkirchen	Lansocid	15 mg	Magensaftresistente Hartkapsel	Zum Einnehmen
			Lansocid	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 LANSOPRAZOL HEXAL 15 MG, 30 MG, MAGENSAFTRESISTENTE HARTKAPSELN (siehe Anhang I)

Lansoprazol HEXAL 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) des Referenzprodukts in Deutschland enthält nicht die Indikationen, die sich auf die gleichzeitige Anwendung von NSARs und die Behandlung und Prophylaxe von NSAR-induzierten gastroduodenalen Ulcera beziehen.

- Behandlung von benignen gastroduodenalen Ulcera, die mit der Anwendung von entzündungshemmenden Analgetika einhergehen, bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit entzündungshemmenden Analgetika benötigen.

Die Magensäure spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese gastroduodenaler Ulcera, und es wurde gezeigt, dass NSAR-induzierte Ulcera durch Säurehemmung wirksam geheilt werden. Bei Patienten, die fortgesetzt mit NSARs behandelt werden, ist die Heilung verzögert.

Agrawal et al. führten eine doppelblinde RCT-Studie bei 353 Patienten mit *Ulcus ventriculi* durch, die fortgesetzt stabile NSAR-Dosen erhielten. Die Patienten wurden randomisiert entweder mit Ranitidin 150 mg zweimal täglich oder Lansoprazol 15 mg bzw. 30 mg einmal täglich über acht Wochen behandelt. Die Heilung wurde endoskopisch in der 4. und der 8. Woche überprüft. Nach achtwöchiger Behandlung wurde bei 61 (53 %) von 115 Patienten, die Ranitidin erhalten hatten, bei 81 (69 %) von 118 Patienten, die Lansoprazol 15 mg erhalten hatten, und bei 85 (73 %) von 117 Patienten, die Lansoprazol 30 mg erhalten hatten, eine Heilung beobachtet ($P < 0,05$ für Ranitidin vs. beide Lansoprazol-Dosen). In der 4. Woche lagen die entsprechenden Heilungsraten bei 30 %, 47 % und 57 %. Für *Ulcera duodeni* ($n=46$) lagen die Heilungsraten in Woche 8 in den drei Behandlungsgruppen zwischen 81 und 93 %. Die Sicherheit war vergleichbar zwischen den Gruppen. **Matsukawa et al.** evaluierten in einer unkontrollierten Studie die Wirksamkeit von Lansoprazol 15 mg und 30 mg bei 47 Patienten mit NSAR-induzierten gastroduodenalen Ulcera. Patienten mit duodenalen Ulcera ($n=3$) wurden über 6 Wochen und Patienten mit Magenulcera ($n=42$) oder multiplen Ulcera ($n=5$) über 8 Wochen behandelt. Gemäß der Sakitas-Klassifikation betrug die Heilungsrate insgesamt 95 %. Die S2-Heilungsrate (gute Heilung) betrug 35 %. **Campbell et al.** evaluierten in gepoolten Analysen zweier identischer doppelblinder RCT-Studien, bei denen Lansoprazol mit Ranitidin verglichen wurde, die Auswirkung der Vorbehandlung einer *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)-Infektion auf die *Ulcus ventriculi*-Heilungsraten bei Patienten, die NSARs und ein säuresekretionshemmendes Präparat erhielten. In diese Studien wurden insgesamt 692 Patienten aufgenommen. Die einfachen Heilungsraten (unabhängig vom *H. pylori*-Status) lagen in der 8. Woche bei 66 % in der Lansoprazol 15 mg-Gruppe, bei 74 % in der Lansoprazol 30 mg-Gruppe und bei 50 % in der Ranitidin-Gruppe ($P < 0,001$). Bei Patienten mit *H. pylori*-Infektion, die NSARs erhielten, wurde die Heilung des *Ulcus ventriculi* mit einem säuresekretionshemmenden Wirkstoff signifikant verbessert (70 % vs. 61 %, $P < 0,05$). In einer als Abstract veröffentlichten Studie (**Goldstein et al.**) betrugen die Heilungsraten in der 8. Woche 64 % für die 15 mg-Dosis und 76 % für die 30 mg-Dosis. In der 4. Woche lagen die Heilungsraten bei 44 % für die 15 mg-Dosis und bei 51 % für die 30 mg-Dosis.

Die Protonenpumpenhemmer Omeprazol, Lansoprazol und Pantoprazol werden alle vorwiegend durch das Cytochrom-P450-Isoform CYP2C19 metabolisiert. Alle drei haben ein sehr begrenztes Potenzial für Arzneimittelinteraktionen auf CYP-Ebene (**Unge and Andersson 1997**). Es gab keine Hinweise auf eine Interaktion mit NSARs.

- Prophylaxe von gastroduodenalen Ulcera, die mit der Verwendung entzündungshemmender Wirkstoffe einhergehen, und Symptomlinderung bei Patienten, die eine entzündungshemmende Langzeittherapie benötigen.

Es liegen drei veröffentlichte Dokumente über den klinischen Nachweis für die Prophylaxe NSAR-induzierter Ulcera vor. **Lai et al.** untersuchten Ulcuskomplifikationen im Zusammenhang mit der Anwendung von niedrig dosiertem Aspirin bei 123 Patienten, die mit *H. pylori* infiziert waren. Nach erfolgreicher Heilung der Ulcera und *H. pylori*-Eradikation wurden die Patienten randomisiert mit Lansoprazol 30 mg bzw. mit Placebo zusätzlich zu täglich 100 mg Aspirin über 12 Monate behandelt. Primärer Endpunkt war das erneute Auftreten von Ulcuskomplifikationen. Die Verlaufsbeobachtung ergab, dass bei 9 von 61 Patienten (14,8 %) in der Placebogruppe im Vergleich zu 1 von 62 Patienten (1,6 %) in der Lansoprazol-Gruppe ($P=0,008$) erneut Ulcuskomplifikationen auftraten. **Graham et al.** führten eine prospektive, doppelblinde RCT-Studie unter 537 Patienten ohne *H. pylori*-Infektion durch, die Langzeitanwender von NSARs mit endoskopisch dokumentiertem *Ulcus ventriculi* in der Anamnese waren. Die Patienten erhielten randomisiert über 12 Wochen Placebo, Misoprostol bzw. Lansoprazol 15 mg oder 30 mg. Der Ulcusstatus wurde endoskopisch in den Wochen 4, 8 und 12 bestimmt. In Woche 12 betrug die Prozentsätze der Patienten ohne *Ulcus ventriculi* für die Placebo-, Misoprostol-, Lansoprazol 15 mg- und Lansoprazol 30 mg-Gruppe jeweils 51 %, 93 %, 80 % und 82 %. Bei den Patienten der Lansoprazol-Gruppen wurden signifikant weniger Antazida eingesetzt als bei den Patienten der Misoprostol- bzw. Placebo-Gruppe. Patienten der Lansoprazol-Gruppen klagten signifikant weniger über abdominale Schmerzen als Patienten der Misoprostol-Gruppe. **Lai et al.** untersuchten 43 Patienten mit peptischem *Ulcus*, bei denen während der Behandlung mit NSARs eine Infektion mit *H. pylori* festgestellt wurde. Die Patienten erhielten eine Eradikationsbehandlung und anschließend Lansoprazol 30 mg über 4 Wochen. Patienten mit abgeheilten Ulcera und erfolgreich eradizierter *H. pylori*-Infektion erhielten dann Naproxen 750 mg täglich und randomisiert über 8 Wochen entweder Lansoprazol 30 mg oder keine Behandlung. Primärer Endpunkt war das erneute Auftreten von symptomatischen, komplizierten Ulcera im Verlauf der 8 Wochen. In Woche 8 wurde ebenfalls eine Endoskopie durchgeführt. Die kumulative Inzidenz symptomatischer, komplizierter gastroduodenaler Ulcera in Woche 8 betrug 4,5 % in der Lansoprazol-Gruppe und 42,9 % in der unbehandelten Gruppe ($P=0,0025$).

Nutzen-Risiko-Erwägungen

Die vom Antragsteller vorgelegten bibliografischen Angaben lassen erkennen, dass Lansoprazol bei Patienten, die fortgesetzt mit NSARs behandelt werden, bei der Heilung von Magenulcera wirksamer ist als H₂-Rezeptor-Antagonisten, wobei die Heilungsraten akzeptabel sind, wenngleich sie etwas niedriger liegen als die für Omeprazol berichteten Heilungsraten. Für die Heilungsraten von duodenalen Ulcera sind kaum Daten verfügbar, doch heilen diese Ulcera nach Säuresuppression erfahrungsgemäß besser als Magenulcera. Dies wird durch die für Lansoprazol begrenzt verfügbaren Daten bestätigt. Es wurden keine offiziellen Interaktionsstudien mit Lansoprazol und NSARs durchgeführt. Wechselwirkungen bei gleichzeitigen Gaben von Lansoprazol und NSARs konnten weder in einer Reihe klinischer Studien, noch durch umfassende klinische Erfahrungen belegt werden. Auch in Interaktionsstudien mit Omeprazol und verschiedenen NSARs waren keine Wechselwirkungen erkennbar. Das Fehlen offizieller Interaktionsstudien mit NSARs muss in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels angemessen reflektiert werden.

Die vorgelegten bibliografischen Angaben liefern den Nachweis zur Unterstützung der folgenden Anwendungsgebiete:

- Behandlung von NSAR-induzierten benignen gastroduodenalen Ulcera bei Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen.
- Prophylaxe von NSAR-induzierten benignen gastroduodenalen Ulcera bei Risikopatienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen.

Eine Indikation, die eine Linderung der Symptome bei diesen Patientengruppen einschließt, ist jedoch nicht hinreichend belegt. Im Vergleich zu Placebo verringerte Lansoprazol nur in einer Studie die

Notwendigkeit für die Gabe von Antaziden, ein signifikanter Unterschied bezüglich der Symptome wurde jedoch nicht aufgezeigt.

Deshalb kann das Nutzen-Risiko-Profil von Lansoprazol HEXAL 15 mg und 30 mg für die beantragten Anwendungsgebiete als günstig betrachtet 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 Arzneimittel im Hinblick auf das Anwendungsgebiet.
- 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 in Anhang III für Lansoprazol HEXAL und zugehörige Namen (siehe Anhang I) dargelegten Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels empfohlen.

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

[Siehe Anhang I – den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

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
- Zollinger-Ellison-Syndrom
- Behandlung von NSAR-induzierten benignen gastroduodenalen *Ulcer*a bei Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen
- Prophylaxe von NSAR-induzierten gastroduodenalen *Ulcer*a bei Risikopatienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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.

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.

NSAR-induzierte benigne gastroduodenale Ulcera:

Über vier Wochen einmal täglich 30 mg. Bei Patienten, bei denen in diesem Zeitraum keine vollständige Abheilung erzielt worden ist, kann die Behandlung über weitere vier Wochen fortgesetzt werden. Bei Risikopatienten und solchen mit nur schlecht abheilenden Ulcera sollten eine längere Behandlungsdauer und/oder höhere Dosis in Betracht gezogen werden.

Prophylaxe NSAR-induzierter gastroduodenaler Ulcera bei Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen:

Einmal täglich 15 mg. Bei fehlendem Therapieerfolg sollte eine Dosis von einmal täglich 30 mg verabreicht werden.

Symptomatische gastro-ösophageale Refluxkrankheit:

Die empfohlene Dosis beträgt einmal täglich 15 mg oder 30 mg. Die Besserung der Symptome tritt schnell ein. Eine individuelle Dosisanpassung sollte in Betracht gezogen werden. Klingen die Symptome unter einer Dosis von 30 mg pro Tag nicht innerhalb von 4 Wochen ab, sollte eine weiterführende Diagnostik erfolgen.

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 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.

Wird Lansoprazol zur H.-pylori-Eradikation in Kombination mit Antibiotika eingesetzt sind auch die Anweisungen für den Einsatz dieser Antibiotika zu befolgen.

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. Formelle Interaktions-Studien zu Lansoprazol und NSAR wurden nicht 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.

Die folgenden Wechselwirkungen zwischen Lansoprazol und bestimmten im Rahmen der Eradikations-Therapie eingesetzten Antibiotika wurden bislang nachgewiesen:

Parallel verabreichte Arzneimittel	Dosis und Dauer der parallelen Verabreichung	<u>Auswirkung*</u>
Lansoprazol + Clarithromycin	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 %
Lansoprazol + Amoxicillin	30 mg + 1.000 mg 3-mal/Tag über 5 Tage	Verlangsamt die Aufnahme von Amoxicillin
Lansoprazol + Metronidazol	Noch nicht untersucht	
Lansoprazol + Clarithromycin + Amoxicillin	30 mg + 500 mg + 1.000 mg zweimal täglich über 5 Tage	Anstieg der Bioverfügbarkeit und Halbwertzeit 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

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

[Den nationalen Gegebenheiten entsprechend zu ergänzen.]

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