

BIJLAGE I

**LIJST VAN DE NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTE VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

Lidstaat	Registratiehouder	Productnaam	Sterkte	Farmaceutische vorm	Toedieningsweg
Oostenrijk	Takeda Pharma Ges.m.b.H. Seidengasse 33-35 1070 Vienna, Oostenrijk	AGOPTON	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		AGOPTON	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		AGOPTON Rapid	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		AGOPTON Rapid	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
België	Sanofi-Synthelabo SA NV Dobbelenberg, 5, Avenue de la Metrologie 1130 Brussels, België	DAKAR	15mg	Capsule	Oraal gebruik
		DAKAR	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		NIBITOR	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Denemarken	Wyeth AB BOX 1822, 171 24 Solna, Zweden	LANZO	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZO	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Finland	Wyeth AB BOX 1822, 171 24 Solna, Zweden	LANZO	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZO	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		LANZO	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoires TAKEDA SA 15, quai de Dion Bouton 92816 Puteaux cedex, Frankrijk	OGAST	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		OGAST	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
	sanofi-aventis 46 quai de la Papee 75601 Paris Cedex 12, Frankrijk	LANZOR	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZOR	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Duitsland	Takeda Pharma GmbH Viktoriaallee 3-5 52066 Aachen, Duitsland	AGOPTON	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		AGOPTON	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZOR	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZOR	30 mg	Capsule	Oraal gebruik

Griekenland	Vianex S.A.	LAPRAZOL	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LAPRAZOL	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LAPRAZOL FasTab	15 mg	Oro-dispersible tablet	Oraal gebruik
		LAPRAZOL FasTab	30 mg	Oro-dispersible tablet	Oraal gebruik
Hongarije	Gedeon Richter H-1103 Budapest, Gyomroi ut 19-21 Hongarije	LANSONE	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Ierland	John Wyeth & Brother Limited Trading as Wyeth Pharmaceuticals Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	ZOTON	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		ZOTON	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		ZOTON FasTab	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		ZOTON FasTab	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
	Cyanamid of Great Briain Ltd. Fareham Road, GOSPORT Hampshire PO13 0AS, Verenigd Koninkrijk	ZOTON	30mg	Maagsapresistente granules voor orale suspensie	Oraal gebruik
Italië	Takeda Italia Farmaceutici S.p.A. Via Elio Vittorini 129 00144 Roma, Italië	LANSOX	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANSOX	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANGAST	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANGAST	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANSOX	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		LANSOX	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
	Sigma-Tau S.p.A. Via Pontina km. 30,400 00040 Pomezia, Roma, Italië	LIMPIDEX	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LIMPIDEX	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LIMPIDEX	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		LIMPIDEX	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
	Wyeth Lederle S.p.A.	ZOTON	15 mg	Capsule	Oraal gebruik

	Via Nettunense 90 04011 Aprilia (LT), Italië	ZOTON	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		ZOTON	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		ZOTON	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	Sanofi-Synthelabo SA NV Dobbelenberg, 5, Avenue de la Metrologie 1130 Brussels, België	DAKAR	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		DAKAR	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Nederland	Sanofi-aventis Netherlands B.V. Kampenringweg 45 D-E (toren D en E), 2803 PE GOUDA, Nederland	PREZAL	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		PREZAL	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
Portugal	Seber Portuguesa Farmaceutica, SA Rua Norberto de Oliveira, 1a 5 2675-130 Povoá de Santo Adriaio, Portugal	OGASTO	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		OGASTO	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		OGASTO	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		OGASTO	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Spanje	Almirall Prodesfarma, S.A. General Mitre, 151 08022 -Barcelona, Spanje	OPIREN	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		OPIREN	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		BAMALITE	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		BAMALITE	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		OPIREN FLAS	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		OPIREN FLAS	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		BAMALITE FLAS	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		BAMALITE FLAS	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Zweden	Wyeth AB BOX 1822, 171 24 Solna, Zweden	LANZO	15 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZO	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		LANZO	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		LANZO	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Verenigd	John Wyeth & Brother Limited	ZOTON	15 mg	Capsule	Oraal gebruik

Koninkrijk	Trading as Wyeth Pharmaceuticals Huntercombe Lane South Taplow, Maidenhead Berkshire SL6 0PH Verenigd Koninkrijk	ZOTON	30 mg	Capsule	Oraal gebruik
		ZOTON	30 mg	Maagsapresistente granules voor orale suspensie	Oraal gebruik
		ZOTON FasTab	15 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
		ZOTON FasTab	30 mg	Oro-dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

IJsland	Wyeth AB BOX 1822, 171 24 Solna, Zweden	LANZO	15 mg	Capsule	Oral use
		LANZO	30 mg	Capsule	Oral use
		ZOTON	15 mg	Capsule	Oral use
		ZOTON	30 mg	Capsule	Oral use
		LANZO	15 mg	Oro-dispersible tablet	Oral use
		LANZO	30 mg	Oro-dispersible tablet	Oral use
Noorwegen	Wyeth AB BOX 1822, 171 24 Solna, Zweden	LANZO	15 mg	Capsule	Oral use
		LANZO	30 mg	Capsule	Oral use
		LANZO	15 mg	Oro-dispersible tablet	Oral use
		LANZO	30 mg	Oro-dispersible tablet	Oral use

BIJLAGE II

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN AGOPTON EN AANVERWANTE NAMEN

Gezien het feit dat Agopton en aanverwante namen (lansoprazol) niet dezelfde samenvatting van de productkenmerken (SPC) hebben in de diverse lidstaten van de Europese Unie als gevolg van uiteenlopende nationale beslissingen, is een harmonisatie van de SPC voor Agopton en aanverwante namen over heel Europa noodzakelijk geworden. Duitsland (rapporterende lidstaat) stelde de volgende punten vast, die allemaal betrekking hebben op verschillende rubrieken van de SPC. Het betreft:

1. Therapeutische indicaties

- Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die een continue NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-gerelateerde maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm en verlichting van symptomen bij patiënten die een continue therapie nodig hebben
- Symptomatische gastro-oesophageale reflux

2. Dosering en wijze van toediening

- Verschillen in de aanbevolen dosering voor de eradicaie van *H. pylori*: toevoeging van specifieke aanbevelingen over de te gebruiken antibiotica
- Dosering en doseringsschema van symptomatische gastro-oesophageale reflux.

3. Andere kwesties: er werd gevraagd een geharmoniseerde SPC voor te leggen voor alle andere relevante rubrieken.

Aspecten met betrekking tot kwaliteit maken geen deel uit van de huidige arbitrageprocedure.

1. 4.1 Therapeutische indicaties

- **Behandeling van NSAID-gerelateerde maagzweren, zweren van de twaalfvingerige darm en gastroduodenale erosie, en verlichting van de aanverwante symptomen bij patiënten die een continue NSAID-behandeling nodig hebben**

Maagzuur staat centraal in de pathogenese van gastroduodenale zweren en gebleken is dat door remming van de maagzuursecretie NSAID-gerelateerde zweren doeltreffend genezen. Bij patiënten die NSAID's blijven innemen, wordt de genezing vertraagd.

Er werden twee hoofdstudies voorgesteld om de voorgestelde indicatie bij de genezing van zweren te ondersteunen: het waren allebei dubbelblinde, positief gecontroleerde, gerandomiseerde, parallelgroep, multicenter studies die bedoeld waren om de veiligheid en de werkzaamheid van lansoprazol 15 mg en 30 mg eenmaal daags te evalueren ten opzichte van ranitidine 150 mg tweemaal daags. De werkzaamheid werd geëvalueerd na 4 en 8 weken behandeling.

Voor het genezen van maagzweren waren zowel de 15 mg als de 30 mg dosis statistisch superieur aan ranitidine, zowel na 4 als na 8 weken. Na 4 weken was de werkzaamheid van de 15 mg dosis echter kleiner dan die van het vergelijkingsgeneesmiddel na 8 weken. Bovendien was er op beide tijdstippen een tendens voor een betere werkzaamheid van de 30 mg dosis. Daarom kan de 15 mg dosis niet worden aanbevolen voor het genezen van NSAID-gerelateerde maagzweren.

De gegevens betreffende de genezing van zweren van de twaalfvingerige darm in één van de hoofdstudies zijn beperkt (weinig patiënten) maar ondersteunen de werkzaamheid van beide doses lansoprazol, 15 en 30 mg eenmaal daags.

De verlichting van symptomen werd in beide studies onderzocht via het gebruik van dagboekkaarten en onderzoeksinterviews. De evaluatie van de symptomen leverde minder duidelijke resultaten op dan

voor de genezing van de zweren, en de resultaten waren inconsistent voor wat betreft de verschillende symptomen/parameters en methodes die gebruikt werden om de symptomen te beoordelen.

De gegevens uit de 2 hoofdstudies alsook ondersteunende gegevens uit de open-label uitbreidingsstudie en de vergelijkende studie met omeprazol en misoprostol ondersteunen de indicatie: “Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die een continue NSAID-behandeling nodig hebben”. De studies ondersteunen het gebruik van lansoprazol 30 mg eenmaal daags, gedurende 4 tot 8 weken voor deze indicatie. De gegevens met betrekking tot de indicaties “verlichting van symptomen” en “genezing van gastroduodenale erosie” zijn schaars en volstaan niet om deze indicaties goed te keuren.

- **Profylaxe van NSAID-gerelateerde maagzweren, zweren van de twaalfvingerige darm, gastroduodenale erosie en preventie van de aanverwante symptomen bij patiënten die een continue NSAID-behandeling nodig hebben**

Voor de preventie van NSAID-gerelateerde zweren werd één hoofdstudie voorgelegd. Deze studie was een gerandomiseerde, parallelgroep, actiefgecontroleerde en placebogecontroleerde, multicenter, multinationale studie om het gebruik van lansoprazol, misoprostol en placebo te evalueren bij de preventie van zweren en erosie bij patiënten die NSAID's blijven innemen. De studie duurde 12 weken.

Hoewel de resultaten voor de twee doses lansoprazol en voor misoprostol vrijwel hetzelfde zijn, waren de drie behandelingen duidelijk beter dan de placebo. Dit wordt bevestigd door statistische analyse ($p < 0.001$ voor elke vergelijking actiefgecontroleerd vs. placebogecontroleerd). Lansoprazol is (net als misoprostol) doeltreffend ter vermindering van het risico op maagzweren of zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die NSAID's moeten blijven innemen. Dit effect blijft na aanpassing voor een reeks covariabelen. Er kon geen klinisch relevant verschil in de preventie van zweren worden aangetoond tussen de dosis van 15 en 30 mg lansoprazol. Slechts een kleine minderheid patiënten ontwikkelde zweren van de twaalfvingerige darm.

De door de vergunninghouder voorgelegde studies toonden de werkzaamheid van lansoprazol aan bij de behandeling en de preventie van maagzweren die verband houden met de continue inname van NSAID's. Beperkte gegevens, welbekende klinische feiten over zweren van de twaalfvingerige darm en een klasse-effect van protonpompremmers ondersteunen de opname van zweren van de twaalfvingerige darm in de indicatie.

De doses lansoprazol van 15 en 30 mg waren allebei werkzaam en de door de vergunninghouder voorgestelde aanbevelingen inzake de dosering zijn aanvaardbaar. Profylactische behandeling mag echter alleen aanbevolen worden voor patiënten met een hoog risico. Zie de SPC voor het gedetailleerde voorstel. De gegevens ondersteunen noch de indicatie “preventie van symptomen” noch de indicatie “profylaxe van gastroduodenale erosie”.

- **Symptomatische gastro-oesophageale reflux (4.1 en 4.2)**

Er werden twee gerandomiseerde, dubbelblinde, parallelgroep hoofdonderzoeken en 5 ondersteunende studies voorgelegd om de werkzaamheid van lansoprazol voor de behandeling van symptomatische gastro-oesophageale reflux te evalueren. De algemene verlichting van de primaire symptomen (epigastrische pijn en maagzuursecretie) werd beoordeeld.

De voorgelegde gegevens voor de indicatie “symptomatische gastro-oesophageale reflux” ondersteunen deze indicatie. De aanbevolen dosis zou 15-30 mg eenmaal daags, bedragen met aanbevelingen met betrekking tot verder onderzoek indien de patiënt niet binnen de 4 weken op de behandeling reageert.

In heel Europa bestaan verschillende ziektebegrippen voor “symptomatische gastro-oesophageale reflux” en andere “functionele aandoeningen” bijv. “dyspepsie”. Dit resulteert in verschillende

etiketteringen. Er werd overeengekomen dat de indicatie alleen “symptomatische gastro-oesophageale reflux” mag vermelden.

2. Dosering en wijze van toediening

- **Eradicatie van *Helicobacter pylori***

Eradicatie van *H. pylori* is een definitieve behandeling gebleken voor zweren van de twaalfvingerige darm en voor de meeste maagzweren. Volgens de Maastricht-consensus moeten behandelingen voor eradicatie van *H. pylori* eenvoudig zijn, goed worden verdragen en leiden tot een eradicatiepercentage van meer dan 80% op basis van “intention to treat”.

Lansoprazol 30 mg in combinatie met clarithromycine 250 of 500 mg en amoxicilline 1 g, of clarithromycine 250 mg en metronidazol 400-500 mg tweemaal daags leidde tot eradicatiepercentages die voldoen aan de bovengenoemde eisen.

Het toepassen van een behandeling met lansoprazol 30 mg tweemaal daags, amoxicilline 1 g tweemaal daags en metronidazol 400-500 mg tweemaal daags werd eveneens onderzocht. Met deze behandelingswijze werden echter lagere eradicatiepercentages bereikt. Dit kan te wijten zijn aan een hoge prevalentie van metronidazolresistentie. Deze behandeling kan geschikt zijn voor patiënten die geen clarithromycine kunnen innemen als onderdeel van een eradicatietherapie, bij een lage lokale metronidazolresistentie. De duur van de behandeling is gewoonlijk 7 dagen, maar kan soms oplopen tot 14 dagen.

3. Verder stelde het CHMP de bijkomende punten vast die moeten worden geharmoniseerd in de diverse rubrieken van de SPC.

4.1 Therapeutische indicaties

- **Eradicatie en preventie van recidieven van maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm**

Er werden twee studies ingediend om de indicatie “preventie van zweren van de twaalfvingerige darm” te ondersteunen.

Het doel van één studie was om de werkzaamheid en de veiligheid van lansoprazol 15 mg dagelijks te vergelijken met een placebo, voor wat betreft de preventie van recidieven van zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten met een voorgeschiedenis van een recent genezen zweer van de twaalfvingerige darm. Er was geen baseline stratificatie voor *H. pylori* status, wat de klinische praktijk van destijds weerspiegelt. Het percentage dat na 12 maanden nog steeds genezen was, bij patiënten die geëvalueerd konden worden, bedroeg 39% bij placebo vs. 84% bij een onderhoudsdosis van lansoprazol 15 mg.

De tweede studie onderzocht het gebruik van lansoprazol als onderhoudsbehandeling voor genezen zweren (preventie van recidief) van zweren van de twaalfvingerige darm of maagzweren die resistent zijn tegen H2-blokkers. Het doel van dit onderzoek was om de werkzaamheid/veiligheid van lansoprazol 15/30 mg te vergelijken met een placebo, wat betreft preventie van zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten met een voorgeschiedenis van zweren van de twaalfvingerige darm of van maagzweren bij patiënten met een voorgeschiedenis van maagzweren. Vergeleken met placebo was de tijd tot de eerste terugkeer van zweren van de twaalfvingerige darm beduidend langer voor patiënten die met lansoprazol behandeld werden.

De voorgelegde gegevens moeten worden bekeken in de context van de huidige klinische praktijk, waarbij *H. pylori* screening en eradicatietherapie verplicht zouden worden bij de behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm. Daar het bekend is dat korte-termijn secretieremmende behandeling in combinatie met eradicatietherapie gepaard gaat met beduidend betere

genezingspercentages dan een secretieremmende behandeling alleen, zou het testen op en het uitroeien van *H. pylori* als verplicht moeten worden beschouwd. De voorgelegde gegevens over het gebruik van een secretieremmende onderhoudstherapie om recidieven van zweren van de twaalfvingerige darm te voorkomen, werden vastgesteld voordat een dergelijke eradicatietherapie werd toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- **Interactie met levensmiddelen**

De vergunninghouder heeft drie bio-equivalentiestudies voorgelegd als achtergronddocumentatie over het effect van voedselinname op de biologische beschikbaarheid van lansoprazol. In twee studies werd lansoprazol (formulering) onmiddellijk na een maaltijd toegediend. De AUC werd met ongeveer 50% verminderd. In de derde studie werd geen effect van het voedsel waargenomen wanneer het voedsel 30 minuten na toediening werd ingenomen.

Een beperking voor de voedselinname is noodzakelijk, daar effecten van voedselconsumptie op het farmacokinetisch profiel werden waargenomen. Er kan worden verwacht dat normaal gezien, wanneer niet wordt gegeten, een gastrische lediging van een formulering 30 minuten na de dosis plaatsvindt. Dit vindt zijn neerslag in de SPC.

- **De inhoud van de “geopende capsules” mengen met voedsel**

Er werden studies uitgevoerd waarin werd onderzocht wat het effect was van het mengen van het lansoprazolgranulaat met voedsel. Hoewel alle behandelingen resulteerden in equivalente AUC van lansoprazol, dient te worden vermeld dat de studies werden uitgevoerd met bepaalde merken van de verschillende vehicula. De factor die de biologische beschikbaarheid het meest zou beïnvloeden, is het mengen van het granulaat met een vehiculum met een $\text{pH} > 7$. Het is onwaarschijnlijk dat de voorgestelde vehicula, zelfs als ze niet van hetzelfde merk zijn, een dergelijke pH zouden hebben en zodoende de coating van het granulaat zouden aantasten. Dit vindt zijn neerslag in rubriek 4.2 en 5.2 van de SPC.

4.2 Dosering (bij speciale populaties)

- **Gebruik bij kinderen**

In rubriek 4.2 van de SPC moet een zin worden opgenomen die de ervaring met het geneesmiddel bij kinderen vermeldt.

Lansoprazol werd in de EU niet in de handel gebracht voor gebruik bij kinderen of adolescenten. De farmacokinetische en farmacodynamische gegevens, alsook de klinische gegevens over het gebruik van lansoprazol bij kinderen zijn echter beschikbaar in de literatuur. De vergunninghouder stelde voor om voorlopige gegevens bij pediatrie patiënten op te nemen in de SPC. Het CHMP eiste dat de vergunninghouder een volledig overzicht van de pediatrie gegevens zou voorleggen en een adequaat voorstel zou opstellen voor de behandeling van kinderen in de relevante rubrieken van de SPC.

De aanvrager beantwoordde de vraag over de pediatrie gegevens door een compleet pakket pediatrie gegevens in te dienen.

De evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen bij kinderen vanaf 10 weken toonde soortgelijke blootstellingen aan als bij gezonde volwassen vrijwilligers die een dosis van 30 mg kregen, waarbij baby's een dosis op basis van lichaamsgewicht of lichaamsoppervlakte kregen. Er worden echter hogere blootstellingswaarden verwacht bij kinderen jonger dan 1 jaar met de farmaceutische vormen die in de handel verkrijgbaar zijn. Hogere blootstelling voor lansoprazol werd eveneens waargenomen bij pasgeborenen en baby's tot een leeftijd van ongeveer 10 weken.

De klinische onderzoeken toonden consequent maagzuuronderdrukking en verlichting van symptomen bij kinderen en adolescenten aan, in geval van behandeling met lansoprazol. Het concept van het onderzoek en de resultaten van de studies waren echter niet geschikt om het gebruik van lansoprazol voor de behandeling van oesophagitis bij kinderen aan te bevelen.

De klinische onderzoeken waren allemaal klein, open en ongecontroleerd. Er werden suboptimale resultaten verkregen voor kinderen van 1 tot 11 jaar oud en de farmacodynamische en werkzaamheidsresultaten maken het aanbevelen van doseringen moeilijk.

Tot besluit worden de gegevens over de werkzaamheid als te zwak beschouwd om een pediatrische indicatie van oesophagitis bij kinderen en adolescenten te ondersteunen. Dit vindt zijn neerslag in rubriek 4.2 van de SPC.

De farmacokinetische gegevens van kinderen en adolescenten worden samengevat onder rubriek 5.2.

- **Leverstoornis**

Er werden drie studies voorgelegd die de farmacokinetische eigenschappen van lansoprazol behandelen bij patiënten met verscheidene gradaties van (milde, matige en ernstige) leverinsufficiëntie. Er werd aangetoond dat de totale lansoprazolblootstelling vele malen hoger is bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis.

De gebruikelijke aanbevolen dosis bij patiënten met een normale leverfunctie bedraagt 30 mg dagelijks. Protonpompremmers worden over het algemeen als zeer veilig beschouwd. De mate van toename van de blootstelling die aanvaardbaar is, is afhankelijk van de beschikbare klinische veiligheidsgegevens over de blootstellingen. Tenzij de aanvrager overtuigende gegevens kan voorleggen over een bevredigende veiligheid met de verkregen blootstellingen, wordt aanbevolen om de dosis met 50% te verlagen. Verdere verlagingen zijn praktisch niet mogelijk en op grond van de gegevens kunnen waarschijnlijk geen simulaties van farmacokinetiek/farmacodynamiek worden uitgevoerd met betrekking tot de toename van het dosisinterval. Dit vindt zijn neerslag in rubriek 4.2, 4.4 en 5.2 van de SPC.

- **4.3 Contra-indicatie**

Wegens een duidelijke vermindering van de dalconcentraties atazanvir, die waargenomen werd bij gebruik in combinatie met omeprazol, is het gebruik van protonpompremmers gecontra-indiceerd in de SPC van Reyataz (atazanavir). Dit vindt eveneens zijn neerslag in de SPC voor lansoprazol.

- **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er werd één studie voorgelegd over de interactie met fenytoïne. Het effect van lansoprazol 60 mg dagelijks gedurende 9 dagen op de farmacokinetische eigenschappen van fenytoïne na een 250 mg dosis (intraveneus toegediend) werd onderzocht. Er werd een heel klein, statistisch significant, doch klinisch irrelevant effect gevonden. Er werden geen duidelijke individuele veranderingen waargenomen.

Het CHMP stemt ermee in dat er geen informatie over de effecten van lansoprazol op fenytoïne of carbamazepine nodig is in de SPC. Voor de volledige formulering van rubriek 4.5, zie de bijgevoegde SPC.

- **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er werden geen gegevens verstrekt over het gebruik van lansoprazol tijdens zwangerschap en borstvoeding. Er werd ingestemd met de volgende bewoordingen:

Voor lansoprazol zijn geen klinische gegevens over blootgestelde zwangerschappen beschikbaar. Uit dierproeven blijken geen rechtstreekse of onrechtstreekse schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale

ontwikkeling. Daarom wordt het gebruik van lansoprazol tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

Overweging inzake de baten/risicoverhouding

Op basis van de door de vergunninghouder voorgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité, was het CHMP van mening dat de baten/risicoverhouding van Agopton en aanverwante namen gunstig is voor het gebruik met betrekking tot:

- behandeling van zweren van de twaalfvingerige darm en maagzweren
- behandeling van reflux oesophagitis
- profylaxe van reflux oesophagitis
- eradicaie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) wanneer het middel samen met een passende antibioticatherapie gegeven wordt voor de behandeling van *H. pylori*-gerelateerde zweren
- behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij patiënten die een continue NSAID-behandeling nodig hebben
- profylaxe van NSAID-gerelateerde maagzweren en zweren van de twaalfvingerige darm bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die een continue therapie nodig hebben
- symptomatische gastro-oesophageale reflux
- Zollinger-Ellison syndroom.

De verschillen die bij het begin van de verwijzing werden vastgesteld, werden verholpen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER

Overwegende dat

- de verwijzing de harmonisering van de samenvatting van de productkenmerken tot doel had,
- de door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen voorgestelde samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter beoordeeld is op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het Comité,

adviseert het CHMP de vergunningen voor het in de handel brengen te wijzigen. De samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter is opgenomen in bijlage III bij het advies van het CHMP voor Agopton en aanverwante namen (zie bijlage I van het advies).

BIJLAGE III

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, ETIKETTERING EN BIJSLUITER

N.B: deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter waren als bijlage gevoegd bij de beschikking van de Commissie inzake deze verwijzing uit hoofde van artikel 30 voor lansoprazole bevattende geneesmiddelen. Op dat moment was de tekst geldig.

Na de beschikking van de Commissie zullen de bevoegde instanties in de lidstaten de productinformatie voorzover noodzakelijk aanpassen. Het is echter mogelijk dat deze samenvatting van de productkenmerken, etikettering en bijsluiter niet een weergave zijn van de huidige tekst.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen (zie bijlage I) 15 mg capsules

Agopton en geassocieerde namen (zie bijlage I) 30 mg capsules

[Zie bijlage I – Op nationaal niveau in te vullen]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 15 mg lansoprazol

Elke capsule bevat 30 mg lansoprazol

Hulpstof(fen): Elke 15 mg capsule bevat 29,9 mg saccharose

Elke 30 mg capsule bevat 59,8 mg saccharose

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

[Op nationaal niveau in te vullen]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Agopton 15 mg: <kleur> capsules. Elke capsule bevat <witte tot lichtbruin-e witte gecoate korrels >.

Agopton 30 mg: <kleur> capsules. Elke capsule bevat < witte tot lichtbruin- witte gecoate korrels >.

[Op nationaal niveau in te vullen]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van maag- en darmzweren
- Behandeling van brandend maagzuur (reflux oesophagitis)
- Profylaxe van reflux oesophagitis
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tegelijkertijd met de juiste antibiotische therapie voor behandeling van maagzweren die in verband staan met *H. pylori*
- Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige en maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die een voortgezette behandeling nodig hebben
- Symptomatische gastro-oesofageaal reflux
- Zollinger-Ellison syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor een optimale werking dient Agopton één keer per dag ‘s morgens ingenomen te worden, tenzij het geneesmiddel gebruikt wordt voor de eradicatie van *H. pylori* waarvoor Agopton twee keer per dag ingenomen dient te worden, één keer ‘s morgens en één keer ‘s avonds. Agopton moet ten minste 30 minuten voor de maaltijd ingenomen worden (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met water.

Voor patiënten die moeilijkheden hebben bij het slikken: volgens studies en de klinische praktijk kunnen de capsules geopend worden en kunnen de korreltjes vermengd worden met een kleine hoeveelheid water of appel- of tomatensap of kunnen de korreltjes op een kleine hoeveelheid zacht

voedsel (bijv. yoghurt of appelmoes) gestrooid worden om de toediening te vergemakkelijken. De capsules kunnen ook geopend worden om de korreltjes te vermengen met 40ml appelsap voor toediening via een nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2). Nadat het geneesmiddel vermengd is, dient dit onmiddellijk toegediend te worden.

Behandeling van darmzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 2 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens twee weken voortgezet met dezelfde dosering.

Behandeling van maagzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Maagzweren genezen doorgaans binnen 4 weken, maar voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens 4 weken voortgezet met dezelfde dosering.

Reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd kan de behandeling gedurende nog eens 4 weken voortgezet worden met dezelfde dosering.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

Eén keer per dag 15 mg. De dosering kan verhoogd worden tot 30 mg per dag indien nodig.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*:

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie moet er rekening gehouden worden met officiële lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële weerstand, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële agentia.

De aanbevolen dosering is 30 mg Agopton twee keer per dag gedurende 7 dagen in combinatie met één van de volgende:

Twee keer per dag claritromycine 250-500 mg + twee keer per dag amoxicilline 1 g

Twee keer per dag claritromycine 250 mg + twee keer per dag metronidazol 400-500 mg

Eradicatie van *H. pylori* tot 90% wordt bereikt indien claritromycine gecombineerd wordt met Agopton en amoxicilline of metronidazol.

Zes maanden na een succesvolle behandeling is het risico van herinfectie gering en daarom is het onwaarschijnlijk dat er een terugslag zou zijn.

Het gebruik van een kuur inclusief twee keer per dag 30 mg lansoprazol, twee keer per dag 1 g amoxicilline en twee keer per dag 400-500 mg metronidazol is ook bestudeerd. Lagere eradicatorpercentages resulteerden uit het gebruik van deze combinatie in plaats van kuren waarbij claritromycine gemoeid was. Dit kan geschikt zijn voor mensen die geen claritromycine kunnen nemen als onderdeel van een eradicatorbehandeling, wanneer de lokale weerstand tegen metronidazol laag is.

Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 30 mg gedurende vier weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn na deze tijd, kan de behandeling voortgezet worden voor nog eens vier weken. Voor risicopatiënten of patiënten met zweren die moeilijk genezen, moet waarschijnlijk een langere behandelingsperiode en/of een hogere dosering aangehouden worden.

Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (bijvoorbeeld door leeftijd > 65 of een geschiedenis van maag- of darmzweren) die een verlengde NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 15 mg. Indien de behandeling niet aanslaat, moet er één keer per dag een dosering van 30 mg genomen worden.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux:

De aanbevolen dosering is 15 mg of 30 mg per dag. De verlichting van symptomen wordt snel bemerkt. Een individuele aanpassing van de dosering kan overwogen worden. Indien de symptomen bij een dagelijkse dosering van 30 mg niet binnen 4 weken minder worden, worden verdere onderzoeken aanbevolen.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen initiële dosering is 60 mg per dag. De dosering dient individueel aangepast te worden en de behandeling dient voortgezet te worden voor zolang dat nodig is. Dagelijkse doseringen van tot 180 mg zijn gebruikt. Indien de vereiste dagelijkse dosering meer dan 120 mg is, dient dit in twee afzonderlijke doseringen toegediend te worden.

Beperkte lever- of nierfunctie:

Het is niet nodig om de dosering aan te passen voor patiënten met een beperkte nierfunctie.

Patiënten met een gemiddelde tot ernstige leveraandoening moeten onder regelmatig toezicht gesteld worden en er wordt een vermindering van 50% van de dagelijkse dosering aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen:

Door een verminderde klaring van lansoprazol bij ouderen, kan het nodig zijn dat de dosering aangepast wordt op basis van de individuele vereisten. Een dagelijkse dosering van 30 mg mag niet overschreden worden bij ouderen, tenzij er dwingende klinische indicaties zijn.

Kinderen:

Het gebruik van Agopton wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien de klinische gegevens beperkt zijn (zie ook rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Lansoprazol mag niet met atazanavir toegediend worden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals ook bij andere behandelingen tegen maag- of darmzweren, moet de mogelijkheid van een kwaadaardige maagtumor uitgesloten worden bij de behandeling van een maagzweer met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

Lansoprazol dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verminderd maagzuur door lansoprazol kan het maaggehalte aan bacteriën die normaal gesproken in het spijsverteringskanaal aanwezig zijn, verhogen. Een behandeling met lansoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico van infecties in het spijsverteringskanaal zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Bij patiënten die last hebben van maag- en darmzweren moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van *H. pylori*-infectie als een etiologische factor.

Indien lansoprazol gebruikt wordt in combinatie met antibiotica voor een eradicaatiebehandeling van *H. pylori*, moeten de voorschriften voor het gebruik van deze antibiotica ook gevolgd worden.

Aangezien er in beperkte mate informatie is voor patiënten die gedurende meer dan één jaar behandeld worden door middel van een voortgezette toediening, zouden op regelmatige basis herzieningen van de behandeling en een grondige beoordeling van de risico's en voordelen van de behandeling uitgevoerd moeten worden bij deze patiënten.

Gevalen van colitis zijn zeer zeldzaam bij patiënten die lansoprazol gebruiken. Daarom dient, ingeval van ernstige en/of aanhoudende diarree, overwogen worden de behandeling stop te zetten.

De behandeling voor de preventie van peptische zweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben, moet beperkt blijven tot patiënten die een groot risico daarop hebben (bijvoorbeeld vroegere gastro-intestinale bloedingen, perforatie of zweer, gevorderde leeftijd, samengaan gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat deze de waarschijnlijkheid van gastro-intestinale negatieve effecten verhogen [bijv. bijniersteroïden of antistollingsmiddelen], de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeit of het verlengde gebruik van de maximaal aanbevolen doseringen NSAID).

Aangezien Agopton saccharose bevat, mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase deficiëntie dit geneesmiddel niet gebruiken.

[Op nationaal niveau in te vullen]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie

Lansoprazol kan de absorptie van geneesmiddelen, waarbij de zuurgraad van de maag van belang is voor biologische beschikbaarheid, belemmeren.

Atazanavir:

Onderzoek heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van lansoprazol (60 mg één keer per dag) met 400 mg atazanavir bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een substantiële reductie van de blootstelling aan atazanavir (een vermindering van ongeveer 90% in AUC en C_{max}). Lansoprazol kan niet tegelijkertijd met atazanavir gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Ketoconazol en itraconazol:

De absorptie van ketoconazol en itraconazol van het spijsverteringskanaal wordt versterkt door de aanwezigheid van maagzuur. De toediening van lansoprazol kan leiden tot subtherapeutische concentraties ketoconazol en itraconazol en de combinatie zou vermeden moeten worden.

Digoxine:

De gecombineerde toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde digoxine plasmaniveaus. De plasmaniveaus van digoxine moeten daarom gecontroleerd en bewaakt worden en de dosering digoxine moet aangepast worden indien nodig bij het begin en het einde van een behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door P450-enzymen

Lansoprazol kan de plasmaconcentraties verhogen van medicijnen die door CYP3A4 gemetaboliseerd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van lansoprazol met medicijnen die door dit enzym gemetaboliseerd worden en een nauwe therapeutisch breedte hebben.

Theofylline:

Lansoprazol vermindert de plasmaconcentraties van theofylline, waardoor de verwachte klinische uitwerking bij de gegeven dosering verminderd zou kunnen worden. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van deze twee medicijnen.

Tacrolimus:

De gecombineerde toediening met lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Blootstelling aan lansoprazol verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met tot 81%. Aanbevolen wordt de plasmaconcentraties van tacrolimus te controleren aan het begin of eind van een gelijktijdige behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen getransporteerd door P-glycoproteïne

Het is waargenomen dat lansoprazol het transportproteïne, P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Effect van andere medicijnen op lansoprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Fluvoxamine:

Er kan overwogen worden de dosering te verminderen wanneer lansoprazol gecombineerd wordt met de CYP2C19-remmer fluvoxamine. De plasmaconcentraties van lansoprazol stijgen tot het viervoudige.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 stimuleren

Enzym induceerders die van invloed zijn op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol aanzienlijk verminderen.

Overige

Sucralfaat/Antaciden:

Sucralfaat/Antaciden kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom zou lansoprazol ten minste 1 uur na inname van deze medicijnen ingenomen moeten worden.

Er zijn geen klinisch belangrijke interacties van lansoprazol met niet-steroïde ontstekingsremmende middelen aangetoond, hoewel er ook geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn voor lansoprazol geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van lansoprazol bij zwangerschap. Uit onderzoeken met dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke gevolgen met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Daarom wordt het gebruik van lansoprazol gedurende de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of lansoprazol wordt afgegeven bij borstvoeding. Dierstudies hebben aangetoond dat lansoprazol in de melk wordt uitgescheiden.

Bij de beslissing of borstvoeding voortgezet moet worden of niet of de behandeling met lansoprazol voortgezet moet worden of niet, moet er rekening gehouden worden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de lansoprazolbehandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen kunnen zich voordoen, zoals duizeligheid, visuele stoornissen en slaperigheid (zie rubriek 4.8). Onder deze condities kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1.000, < 1/100); zeldzaam (>1/10.000, <1/1.000); zeer zeldzaam (<1/10.000).

	Gewoon	Ongewoon	Zeldzaam	Zeer zeldzaam
Bloed- en lymfestelselstoornissen		Trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie	Anemie	Agranulocytosis, pancytopenie
Psychiatrische stoornissen		Depressie	Slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid	
Stoornissen aan het zenuwstelsel	Hoofdpijn, duizeligheid		Rusteloosheid, vertigo, paresthesie, slaperigheid, rillingen	
Oogstoornissen			Visuele stoornissen	
Gastro-intestinale stoornissen	Misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, winderigheid, droge mond of keel		Glossitis, candidiasis van de oesophagus, pancreatitis, smaakstoornissen	Colitis, stomatitis
Hepatobiliaire stoornissen	Verhoging van leverenzymniveau		Hepatitis, geelzucht	
Stoornissen van de huid en het subcutaan weefsel	Netelroos, jeuk, uitslag		Petechie, purpura, haaruitval, erythema multiforme, fotosensibiliteit	Steven-Johnson syndroom, toxisch epidermaal necrolysis
Stoornissen van spieren, pezen en botten en van het bindweefsel		Artralgie, myalgie		
Nier- en urinestoornissen			Interstitiële nefritis	
Stoornissen van het voorplantings-systeem en borsten			Gynaecomastie	
Algemene stoornissen en voorwaarden voor de plaats van toediening	Vermoeidheid	Oedeem	Koorts, hyperhidrosis, angio-oedeem, anorexia, impotentie	Anafylactische shock
Onderzoeken				Verhoging van cholesterol- en triglyceridewaarden, hyponatremie

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering van lansoprazol bij mensen zijn niet bekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en derhalve kunnen er geen aanwijzingen voor de behandeling gegeven worden. Echter dagelijkse doseringen van tot 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg lansoprazol intraveneus zijn toegediend tijdens onderzoeken zonder enige bijwerkingen.

Zie rubriek 4.8 voor mogelijke symptomen van een overdosering van lansoprazol.

Ingeval er een overdosering wordt vermoed, dient de patiënt gemonitord te worden. Lansoprazol wordt niet significant verwijderd door haemodialyse. Indien nodig worden het leegmaken van de maag, actieve kool- en symptomatische therapie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC03

Lansoprazol is een protonpompremmer. Het vermindert de laatste fase van maagzuurproductie door de activiteit van H^+/K^+ ATPase van de pariëtale cellen in de maag te remmen. De remmende werking is dosisafhankelijk en reversibel. Het effect is van toepassing op zowel de basale als gestimuleerde maagzuursecretie. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in de zure omgeving, waarop het reageert met de sulfhydrylgroep van H^+/K^+ ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Effect op de maagzuursecretie'

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale celprotonpomp. Een enkele orale dosis van 30 mg lansoprazol remt de pentagastrinegestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt. Het effect op de basale maagzuursecretie is vergelijkbaar. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ca. 70%. De symptomen van de patient worden dan ook direct vanaf de eerste dosis verlicht. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende acht dagen is de maagzuursecretie met ongeveer 85% verminderd. Door dagelijkse toediening van een capsule (30 mg) wordt een snelle verlichting van de symptomen verkregen. De meeste patiënten met ulcus duodeni herstellen binnen twee weken, patiënten met een maagzweer of reflex-oesophagitis binnen vier weken. Lansoprazol vermindert de zuurgraad in de maag, waardoor antibiotica kunnen worden ingezet voor de eradicaie van *H. pylori*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lansoprazol is een racemisch mengsel van twee actieve optische isomeren die worden getransformeerd in de actieve vorm in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Omdat lansoprazol snel wordt geïnactiveerd door maagzuur, wordt het oraal toegediend in volledig gecoatte vorm(en) voor systeemabsorptie.

Absorptie en distributie

De biologische beschikbaarheid na een enkele dosis Lansoprazol is hoog (80-90%). De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5 tot twee uur. De inname van voedsel verlaagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met ca. 50%. De plasma-eiwitbinding is 97%.

Uit onderzoek is gebleken dat granules uit geopende capsules eenzelfde biologische beschikbaarheid hebben als de intacte capsule indien deze worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid sinaasappelsap, appelsap of tomatensap, gemengd met een eetlepel appel- of perenmoes, of een eetlepel yoghurt, pudding of kwark. Ook granules gesuspenderd in appelsap en toegediend via een maagsonde hebben eenzelfde biologische beschikbaarheid.

Metabolisme en eliminatie

Lansoprazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever en de metabolieten worden zowel langs renale als biliaire weg uitgescheiden. Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk

gekatalyseerd door het enzym CYP2C19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd in een gezonde patiënt is 1 tot 2 uur na een enkele of meerdere doses. Er is geen bewijs van accumulatie na meerdere doses in gezonde patiënten. Sulfoon, sulfide en 5-hydroxyl-derivaten van lansoprazol zijn geïdentificeerd in plasma. Deze metabolieten hebben nauwelijks tot geen antisecretoire activiteit.

Uit een studie met ^{14}C -gelabeld lansoprazol is gebleken dat ongeveer eenderde van de toegediende radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en tweederde in de feces.

Farmacokinetische eigenschappen in oudere patiënten

De eliminatie van lansoprazol bij ouderen is vertraagd. De eliminatiehalfwaardetijd neemt bij deze patiënten met ongeveer 50% tot 100% toe. De piekplasmaconcentraties in oudere patiënten waren niet verhoogd.

Farmacokinetische eigenschappen in kinderen

Uit de evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen in kinderen van 1-17 jaar bleek een vergelijkbare blootstelling als bij volwassenen bij doses van 15 mg voor kinderen lichter dan 30 kg en van 30 mg voor kinderen zwaarder dan 30 kg. Bij onderzoek naar een dosis van 17 mg/m² lichaamsoppervlak of 1 mg/kg lichaamsgewicht bleek de blootstelling aan lansoprazol in kinderen van 2 à 3 maanden tot een jaar vergelijkbaar te zijn met die in volwassenen.

Een hogere blootstelling aan lansoprazol, bij doses van 1,0 mg/kg en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele dosis, is waargenomen bij zuigelingen onder 2-3 maanden in vergelijking met volwassenen.

Farmacokinetische eigenschappen in patiënten met leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol verdubbelt in patiënten met lichte leverinsufficiëntie, en is nog hoger in patiënten met matige tot zware leverinsufficiëntie.

Slechte CYP2C19-metabolisatie

CYP2C19 is onderworpen aan genetisch polymorfisme en 2-6% van de bevolking, poor metabolisers (PM's) genoemd, is homozygoot voor een mutant CYP2C19-allel, en heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. De blootstelling van lansoprazol is vele malen hoger in PM's dan in extensive metabolisers (EM's).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee onderzoeken naar carcinogeniteit in ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie en ECL-celcarcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van zuursecretie. Ook werden intestinale metaplasie, Leydig-cel hyperplasie en goedaardige Leydig-celtumoren vastgesteld. Na een behandeling van 18 maanden werd retinale atrofie vastgesteld. Dit kwam niet voor bij apen, honden of muizen.

Bij carcinogeniteitsstudies in muizen ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie evenals levertumoren en adenoma van de testis.

De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 15 mg orodispergeerbare tabletten
Agopton en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 30 mg orodispergeerbare tabletten

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk orodispergeerbare tablet bevat 15 mg lansoprazol
Elk orodispergeerbare tablet bevat 30 mg lansoprazol

<Hulpstof(fen): Elk orodispergeerbare tablet van 15 mg bevat 15 mg lactose en 4,5 mg aspartaam
Elk orodispergeerbare tablet van 30 mg bevat 30 mg lactose en 9,0 mg aspartaam

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Agopton 15 mg: <kleur> orodispergeerbaar tablet. Elk orodispergeerbare tablet bevat oranje tot donkerbruine micro korrels>

Agopton 30 mg: <kleur> orodispergeerbaar tablet. Elk orodispergeerbare tablet bevat oranje tot donkerbruine micro korrels>

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van maag- en darmzweren
- Behandeling van brandend maagzuur (reflux oesophagitis)
- Profylaxe van reflux oesophagitis
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tegelijkertijd met de juiste antibiotische therapie voor behandeling van maagzweren die in verband staan met *H. pylori*
- Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige en maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die een voortgezette behandeling nodig hebben
- Symptomatische gastro-oesofageaal reflux
- Zollinger-Ellison syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor een optimale werking dient Agopton één keer per dag 's morgens ingenomen te worden, tenzij het geneesmiddel gebruikt wordt voor de eradicatie van *H. pylori* waarvoor Agopton twee keer per dag ingenomen dient te worden, één keer 's morgens en één keer 's avonds. Agopton moet ten minste 30 minuten voor de maaltijd ingenomen worden (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met water.

Voor patiënten die moeilijkheden hebben bij het slikken: volgens studies en de klinische praktijk kunnen de capsules geopend worden en kunnen de korreltjes vermengd worden met een kleine hoeveelheid water of appel- of tomatensap of kunnen de korreltjes op een kleine hoeveelheid zacht voedsel (bijv. yoghurt of appelmoes) gestrooid worden om de toediening te vergemakkelijken. De capsules kunnen ook geopend worden om de korreltjes te vermengen met 40ml appelsap voor toediening via een nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2). Nadat het geneesmiddel vermengd is, dient dit onmiddellijk toegediend te worden.

Behandeling van darmzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 2 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens twee weken voortgezet met dezelfde dosering.

Behandeling van maagzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Maagzweren genezen doorgaans binnen 4 weken, maar voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens 4 weken voortgezet met dezelfde dosering.

Reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd kan de behandeling gedurende nog eens 4 weken voortgezet worden met dezelfde dosering.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

Eén keer per dag 15 mg. De dosering kan verhoogd worden tot 30 mg per dag indien nodig.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*:

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie moet er rekening gehouden worden met officiële lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële weerstand, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële agentia.

De aanbevolen dosering is 30 mg Agopton twee keer per dag gedurende 7 dagen in combinatie met één van de volgende:

Twee keer per dag claritromycine 250-500 mg + twee keer per dag amoxicilline 1 g

Twee keer per dag claritromycine 250 mg + twee keer per dag metronidazol 400-500 mg

Eradicatie van *H. pylori* tot 90% wordt bereikt indien claritromycine gecombineerd wordt met Agopton en amoxicilline of metronidazol.

Zes maanden na een succesvolle behandeling is het risico van herinfectie gering en daarom is het onwaarschijnlijk dat er een terugslag zou zijn.

Het gebruik van een kuur inclusief twee keer per dag 30 mg lansoprazol, twee keer per dag 1 g amoxicilline en twee keer per dag 400-500 mg metronidazol is ook bestudeerd. Lagere eradicationpercentages resulteerden uit het gebruik van deze combinatie in plaats van kuren waarbij claritromycine gemoeid was. Dit kan geschikt zijn voor mensen die geen claritromycine kunnen nemen als onderdeel van een eradicationbehandeling, wanneer de lokale weerstand tegen metronidazol laag is.

Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 30 mg gedurende vier weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn na deze tijd, kan de behandeling voortgezet worden voor nog eens vier weken. Voor risicopatiënten of patiënten met zweren die moeilijk genezen, moet waarschijnlijk een langere behandelingsperiode en/of een hogere dosering aangehouden worden.

Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (bijvoorbeeld door leeftijd > 65 of een geschiedenis van maag- of darmzweren) die een verlengde NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 15 mg. Indien de behandeling niet aanslaat, moet er één keer per dag een dosering van 30 mg genomen worden.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux:

De aanbevolen dosering is 15 mg of 30 mg per dag. De verlichting van symptomen wordt snel bemerkt. Een individuele aanpassing van de dosering kan overwogen worden. Indien de symptomen bij een dagelijkse dosering van 30 mg niet binnen 4 weken minder worden, worden verdere onderzoeken aanbevolen.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen initiële dosering is 60 mg per dag. De dosering dient individueel aangepast te worden en de behandeling dient voortgezet te worden voor zolang dat nodig is. Dagelijkse doseringen van tot 180 mg zijn gebruikt. Indien de vereiste dagelijkse dosering meer dan 120 mg is, dient dit in twee afzonderlijke doseringen toegediend te worden.

Beperkte lever- of nierfunctie:

Het is niet nodig om de dosering aan te passen voor patiënten met een beperkte nierfunctie.

Patiënten met een gemiddelde tot ernstige leveraandoening moeten onder regelmatig toezicht gesteld worden en er wordt een vermindering van 50% van de dagelijkse dosering aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen:

Door een verminderde klaring van lansoprazol bij ouderen, kan het nodig zijn dat de dosering aangepast wordt op basis van de individuele vereisten. Een dagelijkse dosering van 30 mg mag niet overschreden worden bij ouderen, tenzij er dwingende klinische indicaties zijn.

Kinderen:

Het gebruik van Agopton wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien de klinische gegeven beperkt zijn (zie ook rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Lansoprazol mag niet met atazanavir toegediend worden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals ook bij andere behandelingen tegen maag- of darmzweren, moet de mogelijkheid van een kwaadaardige maagtumor uitgesloten worden bij de behandeling van een maagzweer met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

Lansoprazol dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verminderd maagzuur door lansoprazol kan het maaggehalte aan bacteriën die normaal gesproken in het spijsverteringskanaal aanwezig zijn, verhogen. Een behandeling met lansoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico van infecties in het spijsverteringskanaal zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Bij patiënten die last hebben van maag- en darmzweren moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van *H. pylori*-infectie als een etiologische factor.

Indien lansoprazol gebruikt wordt in combinatie met antibiotica voor een eradicationbehandeling van *H. pylori*, moeten de voorschriften voor het gebruik van deze antibiotica ook gevolgd worden.

Aangezien er in beperkte mate informatie is voor patiënten die gedurende meer dan één jaar behandeld worden door middel van een voortgezette toediening, zouden op regelmatige basis herzieningen van de behandeling en een grondige beoordeling van de risico's en voordelen van de behandeling uitgevoerd moeten worden bij deze patiënten.

Gevallen van colitis zijn zeer zeldzaam bij patiënten die lansoprazol gebruiken. Daarom dient, in geval van ernstige en/of aanhoudende diarree, overwogen worden de behandeling stop te zetten.

De behandeling voor de preventie van peptische zweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben, moet beperkt blijven tot patiënten die een groot risico daarop hebben (bijvoorbeeld vroegere gastro-intestinale bloedingen, perforatie of zweer, gevorderde leeftijd, samengaan gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat deze de waarschijnlijkheid van gastro-intestinale negatieve effecten verhogen [bijv. bijniesteroiden of antistollingsmiddelen], de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeit of het verlengde gebruik van de maximaal aanbevolen doseringen NSAID).

Aangezien Agopton lactose bevat, mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase deficiëntie dit geneesmiddel niet gebruiken.

[Op nationaal niveau in te vullen]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie

Lansoprazol kan de absorptie van geneesmiddelen, waarbij de zuurgraad van de maag van belang is voor biologische beschikbaarheid, belemmeren.

Atazanavir:

Onderzoek heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van lansoprazol (60 mg één keer per dag) met 400 mg atazanavir bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een substantiële reductie van de blootstelling aan atazanavir (een vermindering van ongeveer 90% in AUC en C_{max}). Lansoprazol kan niet tegelijkertijd met atazanavir gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Ketoconazol en itraconazol:

De absorptie van ketoconazol en itraconazol van het spijsverteringskanaal wordt versterkt door de aanwezigheid van maagzuur. De toediening van lansoprazol kan leiden tot subtherapeutische concentraties ketoconazol en itraconazol en de combinatie zou vermeden moeten worden.

Digoxine:

De gecombineerde toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde digoxine plasmaniveaus. De plasmaniveaus van digoxine moeten daarom gecontroleerd en bewaakt worden en de dosering digoxine moet aangepast worden indien nodig bij het begin en het einde van een behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door P450-enzymen

Lansoprazol kan de plasmaconcentraties verhogen van medicijnen die door CYP3A4 gemetaboliseerd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van lansoprazol met medicijnen die door dit enzym gemetaboliseerd worden en een nauwe therapeutisch breedte hebben.

Theofylline:

Lansoprazol vermindert de plasmaconcentraties van theofylline, waardoor de verwachte klinische uitwerking bij de gegeven dosering verminderd zou kunnen worden. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van deze twee medicijnen.

Tacrolimus:

De gecombineerde toediening met lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Blootstelling aan lansoprazol verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met tot 81%. Aanbevolen wordt de plasmaconcentraties van tacrolimus te controleren aan het begin of eind van een gelijktijdige behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen getransporteerd door P-glycoproteïne

Het is waargenomen dat lansoprazol het transportproteïne, P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Effect van andere geneesmiddelen op lansoprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Fluvoxamine:

Er kan overwogen worden de dosering te verminderen wanneer lansoprazol gecombineerd wordt met de CYP2C19-remmer fluvoxamine. De plasmaconcentraties van lansoprazol stijgen tot het viervoudige.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 stimuleren

Enzym induceerders die van invloed zijn op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol aanzienlijk verminderen.

Overige

Sucralfaat/Antaciden:

Sucralfaat/Antaciden kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom zou lansoprazol ten minste 1 uur na inname van deze medicijnen ingenomen moeten worden.

Er zijn geen klinisch belangrijke interacties van lansoprazol met niet-steroïde ontstekingsremmende middelen aangetoond, hoewel er ook geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn voor lansoprazol geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van lansoprazol bij zwangerschap. Uit onderzoeken met dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke gevolgen met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Daarom wordt het gebruik van lansoprazol gedurende de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of lansoprazol wordt afgegeven bij borstvoeding. Dierstudies hebben aangetoond dat lansoprazol in de melk wordt uitgescheiden.

Bij de beslissing of borstvoeding voortgezet moet worden of niet of de behandeling met lansoprazol voortgezet moet worden of niet, moet er rekening gehouden worden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de lansoprazolbehandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen kunnen zich voordoen, zoals duizeligheid, visuele stoornissen en slaperigheid (zie rubriek 4.8). Onder deze condities kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1.000, < 1/100); zeldzaam (>1/10.000, <1/1.000); zeer zeldzaam (<1/10.000).

	Gewoon	Ongewoon	Zeldzaam	Zeer zeldzaam
Bloed- en lymfestelselstoornissen		Trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie	Anemie	Agranulocytosis, pancytopenie
Psychiatrische stoornissen		Depressie	Slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid	
Stoornissen aan het zenuwstelsel	Hoofdpijn, duizeligheid		Rusteloosheid, vertigo, paresthesie, slaperigheid, rillingen	
Oogstoornissen			Visuele stoornissen	
Gastro-intestinale stoornissen	Misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, winderigheid, droge mond of keel		Glossitis, candidiasis van de oesophagus, pancreatitis, smaakstoornissen	Colitis, stomatitis
Hepatobiliaire stoornissen	Verhoging van leverenzymniveau		Hepatitis, geelzucht	
Stoornissen van de huid en het subcutaan weefsel	Netelroos, jeuk, uitslag		Petechie, purpura, haaruitval, erythema multiforme, fotosensibiliteit	Steven-Johnson syndroom, toxisch epidermaal necrolysis
Stoornissen van spieren, pezen en botten en van het bindweefsel		Artralgie, myalgie		
Nier- en urinestoornissen			Interstitiële nefritis	
Stoornissen van het voorplantings-systeem en borsten			Gynaecomastie	
Algemene stoornissen en voorwaarden voor de plaats van toediening	Vermoeidheid	Oedeem	Koorts, hyperhidrosis, angio-oedeem, anorexia, impotentie	Anafylactische shock
Onderzoeken				Verhoging van cholesterol- en triglyceridewaarden, hyponatremie

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering van lansoprazol bij mensen zijn niet bekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en derhalve kunnen er geen aanwijzingen voor de behandeling gegeven worden. Echter dagelijkse doseringen van tot 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg lansoprazol intraveneus zijn toegediend tijdens onderzoeken zonder enige bijwerkingen.

Zie rubriek 4.8 voor mogelijke symptomen van een overdosering van lansoprazol.

Ingeval er een overdosering wordt vermoed, dient de patiënt gemonitord te worden. Lansoprazol wordt niet significant verwijderd door haemodialyse. Indien nodig worden het leegmaken van de maag, actieve kool- en symptomatische therapie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC03

Lansoprazol is een protonpompremmer. Het vermindert de laatste fase van maagzuurproductie door de activiteit van H^+/K^+ ATPase van de pariëtale cellen in de maag te remmen. De remmende werking is dosisafhankelijk en reversibel. Het effect is van toepassing op zowel de basale als gestimuleerde maagzuursecretie. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in de zure omgeving, waarop het reageert met de sulfhydrylgroep van H^+/K^+ ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Effect op de maagzuursecretie'

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale celprotonpomp. Een enkele orale dosis van 30 mg lansoprazol remt de pentagastrinegestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt. Het effect op de basale maagzuursecretie is vergelijkbaar. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ca. 70%. De symptomen van de patient worden dan ook direct vanaf de eerste dosis verlicht. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende acht dagen is de maagzuursecretie met ongeveer 85% verminderd. Door dagelijkse toediening van een capsule (30 mg) wordt een snelle verlichting van de symptomen verkregen. De meeste patiënten met ulcus duodeni herstellen binnen twee weken, patiënten met een maagzweer of reflex-oesophagitis binnen vier weken. Lansoprazol vermindert de zuurgraad in de maag, waardoor antibiotica kunnen worden ingezet voor de eradicatie van *H. pylori*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lansoprazol is een racemisch mengsel van twee actieve optische isomeren die worden getransformeerd in de actieve vorm in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Omdat lansoprazol snel wordt geïnactiveerd door maagzuur, wordt het oraal toegediend in volledig gecoate vorm(en) voor systeemabsorptie.

Absorptie en distributie

De biologische beschikbaarheid na een enkele dosis Lansoprazol is hoog (80-90%). De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5 tot twee uur. De inname van voedsel verlaagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met ca. 50%. De plasma-eiwitbinding is 97%.

Uit onderzoek is gebleken dat granules uit geopende capsules eenzelfde biologische beschikbaarheid hebben als de intacte capsule indien deze worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid sinaasappelsap, appelsap of tomatensap, gemengd met een eetlepel appel- of perenmoes, of een

eetlepel yoghurt, pudding of kwark. Ook granules gesuspenseerd in appelsap en toegediend via een maagsonde hebben eenzelfde biologische beschikbaarheid.

Metabolisme en eliminatie

Lansoprazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever en de metabolieten worden zowel langs renale als biliaire weg uitgescheiden. Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk gekatalyseerd door het enzym CYP2C19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd in een gezonde patiënt is 1 tot 2 uur na een enkele of meerdere doses. Er is geen bewijs van accumulatie na meerdere doses in gezonde patiënten. Sulfoon, sulfide en 5-hydroxyl-derivaten van lansoprazol zijn geïdentificeerd in plasma. Deze metabolieten hebben nauwelijks tot geen antisecretoire activiteit.

Uit een studie met ¹⁴C-gelabeld lansoprazol is gebleken dat ongeveer eenderde van de toegediende radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en tweederde in de feces.

Farmacokinetische eigenschappen in oudere patiënten

De eliminatie van lansoprazol bij ouderen is vertraagd. De eliminatiehalfwaardetijd neemt bij deze patiënten met ongeveer 50% tot 100% toe. De piekplasmaconcentraties in oudere patiënten waren niet verhoogd.

Farmacokinetische eigenschappen in kinderen

Uit de evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen in kinderen van 1-17 jaar bleek een vergelijkbare blootstelling als bij volwassenen bij doses van 15 mg voor kinderen lichter dan 30 kg en van 30 mg voor kinderen zwaarder dan 30 kg. Bij onderzoek naar een dosis van 17 mg/m² lichaamsoppervlak of 1 mg/kg lichaamsgewicht bleek de blootstelling aan lansoprazol in kinderen van 2 à 3 maanden tot een jaar vergelijkbaar te zijn met die in volwassenen.

Een hogere blootstelling aan lansoprazol bij doses van 1,0 mg/kg en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele dosis is waargenomen bij zuigelingen onder 2-3 maanden in vergelijking met volwassenen.

Farmacokinetische eigenschappen in patiënten met leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol verdubbelt in patiënten met lichte leverinsufficiëntie, en is nog hoger in patiënten met matige tot zware leverinsufficiëntie.

Slechte CYP2C19-metabolisatie

CYP2C19 is onderworpen aan genetisch polymorfisme en 2-6% van de bevolking, poor metabolisers (PM's) genoemd, is homozygoot voor een mutant CYP2C19-allel, en heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. De blootstelling van lansoprazol is vele malen hoger in PM's dan in extensive metabolisers (EM's).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee onderzoeken naar carcinogeniteit in ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie en ECL-celcarcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van zuursecretie. Ook werden intestinale metaplasie, Leydig-cel hyperplasie en goedaardige Leydig-celtumoren vastgesteld. Na een behandeling van 18 maanden werd retinale atrofie vastgesteld. Dit kwam niet voor bij apen, honden of muizen.

Bij carcinogeniteitsstudies in muizen ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie evenals levertumoren en adenoma van de testis.

De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 30 mg gastro-resistente granules voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet met een enkele dosis bevat 30 mg lansoprazol

Hulpstof(fen): Elk sachet met een enkele dosis bevat 25,248 g of saccharose en 24,64 g mannitol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

[nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

Agopton 30 mg: maagsapresistente granules voor orale suspensie. Elk sachet met een enkele dosis bevat <fijne roze granules met (gebroken) witte korrels>.

[nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Behandeling van maag- en darmzweren
- Behandeling van brandend maagzuur (reflux oesophagitis)
- Profylaxe van reflux oesophagitis
- Eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) tegelijkertijd met de juiste antibiotische therapie voor behandeling van maagzweren die in verband staan met *H. pylori*
- Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige en maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben
- Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (zie rubriek 4.2) die een voortgezette behandeling nodig hebben
- Symptomatische gastro-oesofageaal reflux
- Zollinger-Ellison syndroom.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor een optimale werking dient Agopton één keer per dag 's morgens ingenomen te worden, tenzij het geneesmiddel gebruikt wordt voor de eradicatie van *H. pylori* waarvoor Agopton twee keer per dag ingenomen dient te worden, één keer 's morgens en één keer 's avonds. Agopton moet ten minste 30 minuten voor de maaltijd ingenomen worden (zie rubriek 5.2). De capsules moeten in hun geheel doorgeslikt worden met water.

Voor patiënten die moeilijkheden hebben bij het slikken: volgens studies en de klinische praktijk kunnen de capsules geopend worden en kunnen de korreltjes vermengd worden met een kleine hoeveelheid water of appel- of tomatensap of kunnen de korreltjes op een kleine hoeveelheid zacht voedsel (bijv. yoghurt of appelmoes) gestrooid worden om de toediening te vergemakkelijken. De capsules kunnen ook geopend worden om de korreltjes te vermengen met 40ml appelsap voor

toediening via een nasogastrische sonde (zie rubriek 5.2). Nadat het geneesmiddel vermengd is, dient dit onmiddellijk toegediend te worden.

Behandeling van darmzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 2 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens twee weken voortgezet met dezelfde dosering.

Behandeling van maagzweren:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Maagzweren genezen doorgaans binnen 4 weken, maar voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd, wordt de medicatie gedurende nog eens 4 weken voortgezet met dezelfde dosering.

Reflux oesophagitis:

De aanbevolen dosering is 30 mg één keer per dag gedurende 4 weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn binnen deze tijd kan de behandeling gedurende nog eens 4 weken voortgezet worden met dezelfde dosering.

Profylaxe van reflux oesophagitis:

Eén keer per dag 15 mg. De dosering kan verhoogd worden tot 30 mg per dag indien nodig.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*:

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie moet er rekening gehouden worden met officiële lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële weerstand, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële agentia.

De aanbevolen dosering is 30 mg Agopton twee keer per dag gedurende 7 dagen in combinatie met één van de volgende:

Twee keer per dag claritromycine 250-500 mg + twee keer per dag amoxicilline 1 g

Twee keer per dag claritromycine 250 mg + twee keer per dag metronidazol 400-500 mg

Eradicatie van *H. pylori* tot 90% wordt bereikt indien claritromycine gecombineerd wordt met Agopton en amoxicilline of metronidazol.

Zes maanden na een succesvolle behandeling is het risico van herinfectie gering en daarom is het onwaarschijnlijk dat er een terugslag zou zijn.

Het gebruik van een kuur inclusief twee keer per dag 30 mg lansoprazol, twee keer per dag 1 g amoxicilline en twee keer per dag 400-500 mg metronidazol is ook bestudeerd. Lagere eradicationpercentages resulteerden uit het gebruik van deze combinatie in plaats van kuren waarbij claritromycine gemoeid was. Dit kan geschikt zijn voor mensen die geen claritromycine kunnen nemen als onderdeel van een eradicationbehandeling, wanneer de lokale weerstand tegen metronidazol laag is.

Behandeling van NSAID-gerelateerde goedaardige maag- en darmzweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 30 mg gedurende vier weken. Voor patiënten die niet volledig hersteld zijn na deze tijd, kan de behandeling voortgezet worden voor nog eens vier weken. Voor risicopatiënten of patiënten met zweren die moeilijk genezen, moet waarschijnlijk een langere behandelingsperiode en/of een hogere dosering aangehouden worden.

Profylaxe van NSAID-gerelateerde maag- en darmzweren bij risicopatiënten (bijvoorbeeld door leeftijd > 65 of een geschiedenis van maag- of darmzweren) die een verlengde NSAID-behandeling nodig hebben:

Eén keer per dag 15 mg. Indien de behandeling niet aanslaat, moet er één keer per dag een dosering van 30 mg genomen worden.

Symptomatische gastro-oesofageale reflux:

De aanbevolen dosering is 15 mg of 30 mg per dag. De verlichting van symptomen wordt snel bemerkt. Een individuele aanpassing van de dosering kan overwogen worden. Indien de symptomen bij een dagelijkse dosering van 30 mg niet binnen 4 weken minder worden, worden verdere onderzoeken aanbevolen.

Zollinger-Ellison syndroom:

De aanbevolen initiële dosering is 60 mg per dag. De dosering dient individueel aangepast te worden en de behandeling dient voortgezet te worden voor zolang dat nodig is. Dagelijkse doseringen van tot 180 mg zijn gebruikt. Indien de vereiste dagelijkse dosering meer dan 120 mg is, dient dit in twee afzonderlijke doseringen toegediend te worden.

Beperkte lever- of nierfunctie:

Het is niet nodig om de dosering aan te passen voor patiënten met een beperkte nierfunctie.

Patiënten met een gemiddelde tot ernstige leveraandoening moeten onder regelmatig toezicht gesteld worden en er wordt een vermindering van 50% van de dagelijkse dosering aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen:

Door een verminderde klaring van lansoprazol bij ouderen, kan het nodig zijn dat de dosering aangepast wordt op basis van de individuele vereisten. Een dagelijkse dosering van 30 mg mag niet overschreden worden bij ouderen, tenzij er dwingende klinische indicaties zijn.

Kinderen:

Het gebruik van Agopton wordt niet aanbevolen voor kinderen, aangezien de klinische gegevens beperkt zijn (zie ook rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen.

Lansoprazol mag niet met atazanavir toegediend worden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zoals ook bij andere behandelingen tegen maag- of darmzweren, moet de mogelijkheid van een kwaadaardige maagtumor uitgesloten worden bij de behandeling van een maagzweer met lansoprazol, omdat lansoprazol de symptomen kan maskeren en de diagnose kan vertragen.

Lansoprazol dient voorzichtig gebruikt te worden bij patiënten met een matige tot ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Verminderd maagzuur door lansoprazol kan het maaggehalte aan bacteriën die normaal gesproken in het spijsverteringskanaal aanwezig zijn, verhogen. Een behandeling met lansoprazol kan leiden tot een licht verhoogd risico van infecties in het spijsverteringskanaal zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

Bij patiënten die last hebben van maag- en darmzweren moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van *H. pylori*-infectie als een etiologische factor.

Indien lansoprazol gebruikt wordt in combinatie met antibiotica voor een eradicationbehandeling van *H. pylori*, moeten de voorschriften voor het gebruik van deze antibiotica ook gevolgd worden.

Aangezien er in beperkte mate informatie is voor patiënten die gedurende meer dan één jaar behandeld worden door middel van een voortgezette toediening, zouden op regelmatige basis herzieningen van de behandeling en een grondige beoordeling van de risico's en voordelen van de behandeling uitgevoerd moeten worden bij deze patiënten.

Gevalen van colitis zijn zeer zeldzaam bij patiënten die lansoprazol gebruiken. Daarom dient, ingeval van ernstige en/of aanhoudende diarree, overwogen worden de behandeling stop te zetten.

De behandeling voor de preventie van peptische zweren bij patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben, moet beperkt blijven tot patiënten die een groot risico daarop hebben (bijvoorbeeld vroegere gastro-intestinale bloedingen, perforatie of zweer, gevorderde leeftijd, samengaan gebruik van medicijnen waarvan bekend is dat deze de waarschijnlijkheid van gastro-intestinale negatieve effecten verhogen [bijv. bijniersteroïden of antistollingsmiddelen], de aanwezigheid van ernstige co-morbiditeit of het verlengde gebruik van de maximaal aanbevolen doseringen NSAID).

Aangezien Agopton saccharose bevat, mogen patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucosegalactose malabsorptie of sucrase-isomaltase deficiëntie dit geneesmiddel niet gebruiken.

[Op nationaal niveau in te vullen]

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het effect van lansoprazol op andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie

Lansoprazol kan de absorptie van geneesmiddelen, waarbij de zuurgraad van de maag van belang is voor biologische beschikbaarheid, belemmeren.

Atazanavir:

Onderzoek heeft aangetoond dat de gelijktijdige toediening van lansoprazol (60 mg één keer per dag) met 400 mg atazanavir bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een substantiële reductie van de blootstelling aan atazanavir (een vermindering van ongeveer 90% in AUC en C_{max}). Lansoprazol kan niet tegelijkertijd met atazanavir gebruikt worden (zie rubriek 4.3).

Ketoconazol en itraconazol:

De absorptie van ketoconazol en itraconazol van het spijsverteringskanaal wordt versterkt door de aanwezigheid van maagzuur. De toediening van lansoprazol kan leiden tot subtherapeutische concentraties ketoconazol en itraconazol en de combinatie zou vermeden moeten worden.

Digoxine:

De gecombineerde toediening van lansoprazol en digoxine kan leiden tot verhoogde digoxine plasmaniveaus. De plasmaniveaus van digoxine moeten daarom gecontroleerd en bewaakt worden en de dosering digoxine moet aangepast worden indien nodig bij het begin en het einde van een behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door P450-enzymen

Lansoprazol kan de plasmaconcentraties verhogen van medicijnen die door CYP3A4 gemetaboliseerd zijn. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van lansoprazol met medicijnen die door dit enzym gemetaboliseerd worden en een nauwe therapeutisch breedte hebben.

Theofylline:

Lansoprazol vermindert de plasmaconcentraties van theofylline, waardoor de verwachte klinische uitwerking bij de gegeven dosering verminderd zou kunnen worden. Voorzichtigheid is geboden bij de combinatie van deze twee medicijnen.

Tacrolimus:

De gecombineerde toediening met lansoprazol verhoogt de plasmaconcentraties van tacrolimus (een CYP3A en P-gp substraat). Blootstelling aan lansoprazol verhoogde de gemiddelde blootstelling van tacrolimus met tot 81%. Aanbevolen wordt de plasmaconcentraties van tacrolimus te controleren aan het begin of eind van een gelijktijdige behandeling met lansoprazol.

Geneesmiddelen getransporteerd door P-glycoproteïne

Het is waargenomen dat lansoprazol het transportproteïne, P-glycoproteïne (P-gp) *in vitro* remt. De klinische relevantie hiervan is niet bekend.

Het effect van andere geneesmiddelen op lansoprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 remmen

Fluvoxamine:

Er kan overwogen worden de dosering te verminderen wanneer lansoprazol gecombineerd wordt met de CYP2C19-remmer fluvoxamine. De plasmaconcentraties van lansoprazol stijgen tot het viervoudige.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en CYP3A4 stimuleren

Enzym induceerders die van invloed zijn op CYP2C19 en CYP3A4 zoals rifampicine en sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) kunnen de plasmaconcentraties van lansoprazol aanzienlijk verminderen.

Overige

Sucralfaat/Antaciden:

Sucralfaat/Antaciden kunnen de biologische beschikbaarheid van lansoprazol verminderen. Daarom zou lansoprazol ten minste 1 uur na inname van deze medicijnen ingenomen moeten worden.

Er zijn geen klinisch belangrijke interacties van lansoprazol met niet-steroïde ontstekingsremmende middelen aangetoond, hoewel er ook geen formele interactiestudies zijn uitgevoerd.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Er zijn voor lansoprazol geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van lansoprazol bij zwangerschap. Uit onderzoeken met dieren blijken geen directe of indirecte schadelijke gevolgen met betrekking tot zwangerschap, embryonale / foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Daarom wordt het gebruik van lansoprazol gedurende de zwangerschap niet aanbevolen.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of lansoprazol wordt afgegeven bij borstvoeding. Dierstudies hebben aangetoond dat lansoprazol in de melk wordt uitgescheiden.

Bij de beslissing of borstvoeding voortgezet moet worden of niet of de behandeling met lansoprazol voortgezet moet worden of niet, moet er rekening gehouden worden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van de lansoprazolbehandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen kunnen zich voordoen, zoals duizeligheid, visuele stoornissen en slaperigheid (zie rubriek 4.8). Onder deze condities kan het reactievermogen verminderd zijn.

4.8 Bijwerkingen

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst: vaak (> 1/100, < 1/10); soms (> 1/1.000, < 1/100); zeldzaam (>1/10.000, <1/1.000); zeer zeldzaam (<1/10.000).

	Gewoon	Ongewoon	Zeldzaam	Zeer zeldzaam
Bloed- en lymfestelselstoornissen		Trombocytopenie, eosinofilie, leukopenie	Anemie	Agranulocytosis, pancytopenie
Psychiatrische stoornissen		Depressie	Slapeloosheid, hallucinaties, verwardheid	
Stoornissen aan het zenuwstelsel	Hoofdpijn, duizeligheid		Rusteloosheid, vertigo, paresthesie, slaperigheid, rillingen	
Oogstoornissen			Visuele stoornissen	
Gastro-intestinale stoornissen	Misselijkheid, diarree, buikpijn, constipatie, braken, winderigheid, droge mond of keel		Glossitis, candidiasis van de oesophagus, pancreatitis, smaakstoornissen	Colitis, stomatitis
Hepatobiliaire stoornissen	Verhoging van leverenzymniveau		Hepatitis, geelzucht	
Stoornissen van de huid en het subcutaan weefsel	Netelroos, jeuk, uitslag		Petechie, purpura, haaruitval, erythema multiforme, fotosensibiliteit	Steven-Johnson syndroom, toxisch epidermaal necrolysis
Stoornissen van spieren, pezen en botten en van het bindweefsel		Artralgie, myalgie		
Nier- en urinestoornissen			Interstitiële nefritis	
Stoornissen van het voorplantings-systeem en borsten			Gynaecomastie	
Algemene stoornissen en voorwaarden voor de plaats van toediening	Vermoeidheid	Oedeem	Koorts, hyperhidrosis, angio-oedeem, anorexia, impotentie	Anafylactische shock
Onderzoeken				Verhoging van cholesterol- en triglyceridewaarden, hyponatremie

4.9 Overdosering

De effecten van een overdosering van lansoprazol bij mensen zijn niet bekend (hoewel de acute toxiciteit waarschijnlijk laag is) en derhalve kunnen er geen aanwijzingen voor de behandeling gegeven worden. Echter dagelijkse doseringen van tot 180 mg lansoprazol oraal en tot 90 mg lansoprazol intraveneus zijn toegediend tijdens onderzoeken zonder enige bijwerkingen.

Zie rubriek 4.8 voor mogelijke symptomen van een overdosering van lansoprazol.

Ingeval er een overdosering wordt vermoed, dient de patiënt gemonitord te worden. Lansoprazol wordt niet significant verwijderd door haemodialyse. Indien nodig worden het leegmaken van de maag, actieve kool- en symptomatische therapie aanbevolen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Protonpompremmers, ATC-code: A02BC03

Lansoprazol is een protonpompremmer. Het vermindert de laatste fase van maagzuurproductie door de activiteit van H^+/K^+ ATPase van de pariëtale cellen in de maag te remmen. De remmende werking is dosisafhankelijk en reversibel. Het effect is van toepassing op zowel de basale als gestimuleerde maagzuursecretie. Lansoprazol is geconcentreerd in de pariëtale cellen en wordt actief in de zure omgeving, waarop het reageert met de sulfhydrylgroep van H^+/K^+ ATPase, wat leidt tot remming van de enzymactiviteit.

Effect op de maagzuursecretie'

Lansoprazol is een specifieke remmer van de pariëtale celprotonpomp. Een enkele orale dosis van 30 mg lansoprazol remt de pentagastrinegestimuleerde maagzuursecretie met circa 80%. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende zeven dagen wordt circa 90% remming van de maagzuursecretie bereikt. Het effect op de basale maagzuursecretie is vergelijkbaar. Een enkele orale dosis van 30 mg vermindert de basale secretie met ca. 70%. De symptomen van de patient worden dan ook direct vanaf de eerste dosis verlicht. Na herhaalde dagelijkse toediening gedurende acht dagen is de maagzuursecretie met ongeveer 85% verminderd. Door dagelijkse toediening van een capsule (30 mg) wordt een snelle verlichting van de symptomen verkregen. De meeste patiënten met ulcus duodeni herstellen binnen twee weken, patiënten met een maagzweer of reflex-oesophagitis binnen vier weken. Lansoprazol vermindert de zuurgraad in de maag, waardoor antibiotica kunnen worden ingezet voor de eradicaie van *H. pylori*.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Lansoprazol is een racemisch mengsel van twee actieve optische isomeren die worden getransformeerd in deactieve vorm in de zure omgeving van de pariëtale cellen. Omdat lansoprazol snel wordt geïnactiveerd door maagzuur, wordt het oraal toegediend in volledig gecoatte vorm(en) voor systeemabsorptie.

Absorptie en distributie

De biologische beschikbaarheid na een enkele dosis Lansoprazol is hoog (80-90%). De piekplasmaconcentratie wordt bereikt binnen 1,5 tot twee uur. De inname van voedsel verlaagt de absorptiesnelheid van lansoprazol en vermindert de biologische beschikbaarheid met ca. 50%. De plasma-eiwitbinding is 97%.

Uit onderzoek is gebleken dat granules uit geopende capsules eenzelfde biologische beschikbaarheid hebben als de intacte capsule indien deze worden gesuspenderd in een kleine hoeveelheid sinaasappelsap, appelsap of tomatensap, gemengd met een eetlepel appel- of perenmoes, of een eetlepel yoghurt, pudding of kwark. Ook granules gesuspenderd in appelsap en toegediend via een maagsonde hebben eenzelfde biologische beschikbaarheid.

Metabolisme en eliminatie

Lansoprazol wordt hoofdzakelijk gemetaboliseerd door de lever en de metabolieten worden zowel langs renale als biliaire weg uitgescheiden. Het metabolisme van lansoprazol wordt voornamelijk

gekatalyseerd door het enzym CYP2C19. Het enzym CYP3A4 draagt ook bij aan het metabolisme. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd in een gezonde patiënt is 1 tot 2 uur na een enkele of meerdere doses. Er is geen bewijs van accumulatie na meerdere doses in gezonde patiënten. Sulfoon, sulfide en 5-hydroxyl-derivaten van lansoprazol zijn geïdentificeerd in plasma. Deze metabolieten hebben nauwelijks tot geen antisecretoire activiteit.

Uit een studie met ^{14}C -gelabeld lansoprazol is gebleken dat ongeveer eenderde van de toegediende radioactiviteit werd uitgescheiden in de urine en tweederde in de feces.

Farmacokinetische eigenschappen in oudere patiënten

De eliminatie van lansoprazol bij ouderen is vertraagd. De eliminatiehalfwaardetijd neemt bij deze patiënten met ongeveer 50% tot 100% toe. De piekplasmaconcentraties in oudere patiënten waren niet verhoogd.

Farmacokinetische eigenschappen in kinderen

Uit de evaluatie van de farmacokinetische eigenschappen in kinderen van 1-17 jaar bleek een vergelijkbare blootstelling als bij volwassenen bij doses van 15 mg voor kinderen lichter dan 30 kg en van 30 mg voor kinderen zwaarder dan 30 kg. Bij onderzoek naar een dosis van 17 mg/m² lichaamsoppervlak of 1 mg/kg lichaamsgewicht bleek de blootstelling aan lansoprazol in kinderen van 2 à 3 maanden tot een jaar vergelijkbaar te zijn met die in volwassenen.

Een hogere blootstelling aan lansoprazol bij doses van 1,0 mg/kg en 0,5 mg/kg lichaamsgewicht in een enkele dosis is waargenomen bij zuigelingen onder 2-3 maanden in vergelijking met volwassenen.

Farmacokinetische eigenschappen in patiënten met leverinsufficiëntie

De blootstelling aan lansoprazol verdubbelt in patiënten met lichte leverinsufficiëntie, en is nog hoger in patiënten met matige tot zware leverinsufficiëntie.

Slechte CYP2C19-metabolisatie

CYP2C19 is onderworpen aan genetisch polymorfisme en 2-6% van de bevolking, poor metabolisers (PM's) genoemd, is homozygoot voor een mutant CYP2C19-allel, en heeft geen functioneel CYP2C19-enzym. De blootstelling van lansoprazol is vele malen hoger in PM's dan in extensive metabolisers (EM's).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, reproductietoxiciteit of genotoxiciteit.

Bij twee onderzoeken naar carcinogeniteit in ratten produceerde lansoprazol dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie en ECL-celcarcinoïden geassocieerd met hypergastrinemie als gevolg van zuursecretie. Ook werden intestinale metaplasie, Leydig-cel hyperplasie en goedaardige Leydig-celtumoren vastgesteld. Na een behandeling van 18 maanden werd retinale atrofie vastgesteld. Dit kwam niet voor bij apen, honden of muizen.

Bij carcinogeniteitsstudies in muizen ontwikkelde zich dosisgerelateerde gastrische ECL-celhyperplasie evenals levertumoren en adenoma van de testis.

De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

[nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

[nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere handelingen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agopton en geassocieerde namen capsules 15 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 15 mg lansoprazol

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

Bevat ook sucrose. Zie meegeleverde bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Niet fijnmalen of kauwen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

Bewaren beneden 25° C.
[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen capsules 15 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen capsules 30 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke capsule bevat 30 mg lansoprazol

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

Bevat ook saccharose. Zie meegeleverde bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Niet fijnmalen of kauwen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 25°C.
[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen capsules 30 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agopton en geassocieerde namen orodispergeerbaar tablet 15 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk orodispergeerbare tablet bevat 15 mg lansoprazol

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

Bevat ook lactose en aspartaam. Zie meegeleverde bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Niet fijnmalen of kauwen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen orodispergeerbaar tablet 15 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Agopton en geassocieerde namen orodispergeerbaar tablet 30 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk orodispergeerbare tablet bevat 30 mg lansoprazol

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

Bevat ook lactose en aspartaam. Zie meegeleverde bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Niet fijnmalen of kauwen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)
--

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERFOLIE

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen orodispergeerbaar tablet 30 mg

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. PARTIJNUMMER

Charge:

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN SACHET MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS & SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Agopton en geassocieerde namen gastro-resistente granules 30 mg voor orale suspensie

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

lansoprazol

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk sachet met een enkele dosis bevat 30 mg lansoprazol

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

[nationaal te implementeren]

Bevat ook saccharose en mannitol (E421). Zie meegeleverde bijsluiter voor aanvullende informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

[nationaal te implementeren]

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik.

Niet fijnmalen of kauwen.

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING
--

[nationaal te implementeren]

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[Zie Bijlage I - nationaal te implementeren]

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

[nationaal te implementeren]

13. PARTIJNUMMER

Charge:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

[nationaal te implementeren]

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

[nationaal te implementeren]

16. INFORMATIE OVER BRAILLE

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Agopton en geassocieerde namen 15 mg capsules

Agopton en geassocieerde namen 30 mg capsules

[Zie Bijlage 1- nationaal te implementeren]

Lansoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als die waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agopton en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agopton inneemt
3. Hoe wordt Agopton ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agopton
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGOPTON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Het actieve bestanddeel in Agopton is lansoprazol, een protonpomp-remmer. Protonpomp-remmers verminderen de hoeveelheid geproduceerd maagzuur.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor de volgende indicaties:

- Behandeling van maag- en darmzweren (ulcus)
- Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis)
- Preventie van reflux oesophagitis
- Behandeling van maagbranden en zuuroprijpingen
- Behandeling van infecties veroorzaakt door de *Helicobacter pylori* bacterie, mits toegediend in combinatie met een antibioticum
- Behandeling of preventie van maag- en darmzweren (ulcer) bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben (NSAID-behandeling wordt gebruikt bij pijn of ontstekingen)
- Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor een andere indicatie of met een afwijkende dosis dan in deze bijsluiter is vermeld. Volg de instructies van uw arts over het gebruik van dit geneesmiddel.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGOPTON INNEEMT

Gebruik Agopton niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lansoprazol, of voor één van de andere bestanddelen van Agopton
- als u een geneesmiddel gebruikt dat het werkzame bestanddeel atazanavir bevat (gebruikt in de behandeling van HIV).

Wees extra voorzichtig met Agopton

Informeer uw arts als u een ernstige leveraandoening hebt. De arts moet dan mogelijk de dosering aanpassen.

Uw arts kan mogelijk een aanvullend onderzoek in de vorm van een endoscopie uitvoeren om een diagnose te stellen en/of kwaadaardige ziekten uit te sluiten.

Als er diarree optreedt tijdens de behandeling met Agopton, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het gebruik van Agopton is in verband gebracht met een kleine toename van besmettelijke diarree.

Als uw arts u Agopton samen met andere geneesmiddelen (antibiotica) heeft voorgeschreven voor de behandeling van een infectie met de *Helicobacter pylori* bacterie of samen met ontstekingsremmende geneesmiddelen voor de behandeling van pijn of reuma, lees dan ook de bijsluiters van deze geneesmiddelen zorgvuldig door.

Als u Agopton gedurende langere tijd gebruikt (langer dan 1 jaar) heeft u waarschijnlijk regelmatig contact met uw arts ter controle. Meld eventuele nieuwe en uitzonderlijke symptomen en omstandigheden steeds als u uw arts spreekt.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts indien u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Informeer uw arts in het bijzonder als u geneesmiddelen gebruikt met één of meerdere van de onderstaande werkzame bestanddelen, omdat Agopton de werking van deze geneesmiddelen kan beïnvloeden:

- ketoconazol, itraconazol, rifampicine (gebruikt voor de behandeling van infecties)
- digoxine (gebruikt om hartproblemen te behandelen)
- theofylline (gebruikt voor de behandeling van astma)
- tacrolimus (gebruikt om afstoting van transplantaten te voorkomen)
- fluvoxamine (gebruikt voor de behandeling van depressies en overige psychiatrische aandoeningen)
- antacida (gebruikt voor het behandelen van maagbranden en zuuroprijpingen)
- sucralfaat (gebruikt voor genezende maag- en darmzweren)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (gebruikt voor de behandeling van lichte depressies)

Inname van Agopton met voedsel en drank

Neem Agopton minimaal 30 minuten voor de maaltijd in voor het beste resultaat.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u (mogelijk) zwanger bent of borstvoeding geeft, vraag uw arts dan om advies voordat u dit geneesmiddel neemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bijwerkingen zoals duizeligheid, vermoeidheid en wazig zien kunnen optreden als gevolg van het gebruik van Agopton. Als u dergelijke bijwerkingen ervaart, wees dan voorzichtig; uw reactiesnelheid kan verminderd zijn.

U bent zelf verantwoordelijk voor de inschatting of u in staat bent om een voertuig te besturen of andere werkzaamheden uit te voeren waarvoor u geconcentreerd moet zijn. Vanwege de effecten of bijwerkingen kan het gebruik van geneesmiddelen een factor vormen die het besturen van voertuigen of het uitvoeren van andere taken bemoeilijkt.

U vindt de beschrijving van deze effecten in andere gedeelten van deze bijsluiter.

Lees alle gegevens in deze bijsluiter voor meer informatie.

Als u ergens vragen over hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Agopton.

Agopton bevat saccharose(sucrose). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDT AGOPTON INGENOMEN

De capsule heel doorslikken met een glas water. Als u moeite hebt met het doorslikken van de capsules kan uw arts u adviseren over andere manieren om het geneesmiddel in te nemen. De capsules niet fijnmalen of stukbijten of de inhoud van een gelegeerde capsule innemen, omdat dit de werking negatief beïnvloedt.

Als u Agopton eenmaal daags inneemt, probeer het geneesmiddel dan elke dag rond dezelfde tijd in te nemen. Voor de beste resultaten kunt u Agopton het beste 's ochtends innemen.

Als u Agopton tweemaal daags inneemt, neem dan de eerste dosis 's ochtends en de tweede dosis 's avonds.

<Op de verpakking zijn de dagen van de week gedrukt om u te helpen in de gaten te houden of u het geneesmiddel hebt genomen.>

[Indien van toepassing nationaal te implementeren]

De dosering van Agopton is afhankelijk van uw aandoening. Hieronder staat de gebruikelijke dosering van Agopton voor volwassenen. Uw arts kan u een andere dosering voorschrijven en vertelt u hoe lang de behandeling duurt.

Behandeling van maagbranden en zuuroprijpingen Een capsule van 15 mg of 30 mg gedurende 4 weken. Als de symptomen aanhouden, meld dit dan bij uw arts. Neem contact op met uw arts als er binnen 4 weken geen verbetering optreedt.

Behandeling van darmzweren: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 2 weken

Behandeling van maagzweren: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken

Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis): Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken

Langetermijn preventie van reflux oesophagitis: Dagelijks een capsule van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een capsule van 30 mg.

Behandeling van infectie met *Helicobacter pylori*: De gebruikelijke dosis is 's ochtends een capsule van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica en 's avonds een capsule van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica. De behandeling duurt gewoonlijk 7 dagen.

De aanbevolen combinaties met antibiotica zijn:

- 30 mg Agopton met 250-500 mg claritromycine en 1000 mg amoxicilline
- 30 mg Agopton met 250 mg claritromycine en 400-500 mg metronidazol

Als u voor een infectie wordt behandeld omdat u een maagzweer of een zweer aan de twaalfvingerige darm (ulcus duodeni) hebt, is het onwaarschijnlijk dat de zweer terugkeert als de infectie succesvol is behandeld. Voor de beste werking van het geneesmiddel dient u het op het juiste moment te nemen en **geen dosering over te slaan**.

Behandeling van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken.

Preventie van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een capsule van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een capsule van 30 mg.

Zollinger-Ellison-syndroom: De gebruikelijk dosering bedraagt twee capsules van 30 mg als begindosering en vervolgens de dosering die uw arts voorschrijft. Dit is afhankelijk van hoe u op Agopton reageert.

Agopton mag niet aan kinderen worden gegeven.

Neem uw geneesmiddelen zoals uw arts u heeft verteld. Vraag uw arts om advies als u niet zeker weet hoe u het geneesmiddel moet innemen.

Wat u moet doen als u meer Agopton heeft ingenomen dan is voorgeschreven

Als u meer Agopton heeft ingenomen dan zou mogen, dient u snel medisch advies in te winnen <of snel de toxicologische informatiedienst te raadplegen>.

[Nationaal te implementeren - verklaring en telefoonnummer plaatsen op basis van de nationale vereisten voor informatie over een toxicologische dienst.]

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Agopton in te nemen

Als u een dosis vergeten bent in te nemen, doe dit dan alsnog tenzij het bijna tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval de gemiste dosis over en neem de volgende capsules zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met de inname van Agopton

Stop niet vroegtijdig met de behandeling omdat de symptomen zijn verdwenen. U bent mogelijk nog niet geheel hersteld en de symptomen kunnen terugkeren als u de behandelkuur niet afmaakt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agopton bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (treden op bij meer dan 1 op de 100 patiënten):

- hoofdpijn, duizeligheid
- diarree, verstopping, maagpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, een droge of geïrriteerde mond of keel
- huiduitslag, jeuk
- veranderingen in testwaarden van de leverfunctie
- vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen komen soms voor (treden op bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- depressie
- gewrichtspijn of spierpijn
- vochtophoping of zwelling
- veranderingen in bloedcelwaarden.

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- koorts
- rusteloosheid, slaperigheid, verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, wazig zien,
- veranderingen in de smaak van eten, verlies van eetlust, ontsteking aan de tong (glossitis)
- huidreacties zoals een branderig of prikkelend gevoel onder de huid, blauwe plekken, roodheid en overmatig transpireren
- overgevoeligheid voor licht
- haaruitval
- gevoel alsof er mieren over de huid kruipen, trillen
- anemie (bleekheid)
- nierproblemen
- ontsteking aan de alvleesklier (pancreatitis)
- leverontsteking (te zien aan gele huid of gele ogen)
- borstvorming bij de man, impotentie
- candidiasis (schimmelinfectie, kan de huid of het slijmvlies beïnvloeden)
- Angio-oedeem; neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van angio-oedeem vertoont zoals een opgezwollen gezicht, tong of slokdarmhoofd, moeilijk kunnen slikken, netelroos en moeilijkheden met ademen.

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 10000 patiënten):

- ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder shock. Symptomen van een overgevoeligheidsreactie zijn koorts, uitslag, zwellingen en soms een lage bloeddruk
- ontsteking van de mond (stomatitis)
- colitis (darmontsteking)
- veranderingen in testwaarden zoals het niveau aan natrium, cholesterol en triglyceriden
- ernstige huidreacties waaronder een rode huid, blaarvorming, ernstige ontsteking en huidverlies.
- zeer zelden kan het gebruik van Agopton leiden tot een verminderd aantal witte bloedcellen waardoor de weerstand tegen infecties vermindert. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een infectie hebt met symptomen zoals koorts en ernstige verzwakking of koorts met plaatselijke infectiesymptomen zoals irritatie aan keel/slokdarmhoofd/mond of urineproblemen. Er wordt een bloedtest afgenomen om te controleren op een mogelijke afname van witte bloedcellen (agranulocytosis).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

5. HOE BEWAART U AGOPTON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Agopton niet na de vervaldatum die op de blister en op de buitenverpakking staat vermeld. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[nationaal te implementeren]

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agopton

- Het werkzame bestanddeel is lansoprazol.
- De andere bestanddelen zijn

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Agopton er uit en de inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

Registratiehouder en fabrikant

De registratiehouder is:

<{Naam en adres}>

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

De fabrikant is:

<{Naam en adres}>

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk:	AGOPTON
België:	DAKAR, NIBITOR
Denemarken:	LANZO
Finland:	LANZO
Frankrijk	LANZOR, OGAST
Duitsland:	AGOPTON, LANZOR
Griekenland:	LAPRAZOL
Hongarije:	LANSONE
IJsland:	LANZO, ZOTON
Ierland:	ZOTON
Italië:	LANSOX, LANGAST, LIMPIDEX, ZOTON
Luxemburg:	DAKAR

Nederland:	PREZAL
Noorwegen:	LANZO
Portugal:	OGASTO
Spanje:	BAMALITE, OPIREN
Zweden:	LANZO
Verenigd Koninkrijk:	ZOTON

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Agopton en geassocieerde namen 15 mg orodispergeerbare tabletten
Agopton en geassocieerde namen 30 mg orodispergeerbare tabletten
[Zie Bijlage 1- nationaal te implementeren]

Lansoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agopton en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agopton inneemt
3. Hoe wordt Agopton ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agopton
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGOPTON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Het actieve bestanddeel in Agopton is lansoprazol, een protonpomp-remmer. Protonpomp-remmers verminderen de hoeveelheid geproduceerd maagzuur.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor de volgende indicaties:

- Behandeling van maag- en darmzweren (ulcus)
- Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis)
- Preventie van reflux oesophagitis
- Behandeling van maagbranden en zuuroprijpingen
- Behandeling van infecties veroorzaakt door de *Helicobacter pylori* bacterie mits toegediend in combinatie met een antibioticum
- Behandeling of preventie van maag- en darmzweren (ulcer) bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben (NSAID-behandeling wordt gebruikt bij pijn of ontstekingen)
- Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor een andere indicatie of met een afwijkende doses dan in deze bijsluiter is vermeld. Volg de instructies van uw arts over het gebruik van dit geneesmiddel.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGOPTON INNEEMT

Gebruik Agopton niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lansoprazol, of voor één van de andere bestanddelen van Agopton
- als u een geneesmiddel gebruikt dat het werkzame bestanddeel atazanavir bevat (gebruikt in de behandeling van HIV).

Wees extra voorzichtig met Agopton

Informeer uw arts als u een ernstige leveraandoening hebt. De arts moet dan mogelijk de dosering aanpassen.

Uw arts kan mogelijk een aanvullend onderzoek in de vorm van een endoscopie uitvoeren om u te diagnosticeren en/of kwaadaardige ziekten uit te sluiten.

Als er diarree optreedt tijdens de behandeling met Agopton, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het gebruik van Agopton is in verband gebracht met een kleine toename van besmettelijke diarree.

Als uw arts u Agopton samen met andere geneesmiddelen (antibiotica) heeft voorgeschreven voor de behandeling van een infectie met de *Helicobacter pylori* bacterie of samen met ontstekingsremmende geneesmiddelen voor de behandeling van pijn of reuma, lees dan ook de bijsluiters van deze geneesmiddelen zorgvuldig door.

Als u Agopton gedurende langere tijd gebruikt (langer dan 1 jaar) heeft u waarschijnlijk regelmatig contact met uw arts ter controle. Meld eventuele nieuwe en uitzonderlijke symptomen en omstandigheden steeds als u uw arts spreekt.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Informeer uw arts in het bijzonder als u geneesmiddelen gebruikt met één of meerdere van de onderstaande werkzame bestanddelen, omdat Agopton de werking van deze geneesmiddelen kan beïnvloeden:

- ketoconazol, itraconazol, rifampicine (gebruikt voor de behandeling van infecties)
- digoxine (gebruikt om hartproblemen te behandelen)
- theofylline (gebruikt voor de behandeling van astma)
- tacrolimus (gebruikt om afstoting van transplantaten te voorkomen)
- fluvoxamine (gebruikt voor de behandeling van depressies en overige psychiatrische aandoeningen)
- antacida (gebruikt voor het behandelen van maagbranden en zuuropbrispingen)
- sucralfaat (gebruikt voor genezende maag- en darmzweren)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (gebruikt voor de behandeling van lichte depressies)

Inname van Agopton met voedsel en drank

Neem Agopton minimaal 30 minuten voor de maaltijd in voor het beste resultaat.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u (mogelijk) zwanger bent of borstvoeding geeft, vraag uw arts dan om advies voordat u dit geneesmiddel neemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bijwerkingen zoals duizeligheid, vermoeidheid en wazig zien kunnen optreden als gevolg van het gebruik van Agopton. Als u dergelijke bijwerkingen ervaart, wees dan voorzichtig omdat uw reactiesnelheid verminderd kan zijn.

U bent zelf verantwoordelijk voor de inschatting of u in staat bent om een voertuig te besturen of andere werkzaamheden uit te voeren waarvoor u geconcentreerd moet zijn. Vanwege de effecten of bijwerkingen kan het gebruik van geneesmiddelen een factor vormen die het besturen van voertuigen of het uitvoeren van andere taken bemoeilijkt.

U vindt de beschrijving van deze effecten in andere gedeelten van deze bijsluiter.

Lees alle gegevens in deze bijsluiter voor meer informatie.

Als u ergens vragen over hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Agopton.

Agopton bevat lactose. Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Agopton bevat aspartaam. Aspartaam is een bron van fenylalanine. Dit kan schadelijk zijn voor mensen met fenylketonurie.

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDT AGOPTON INGENOMEN

Plaats het tablet op uw tong en zuig er voorzichtig op. Het tablet lost snel op in de mond waardoor de microgranules vrijkomen die u zonder te kauwen dient door te slikken. Het is ook mogelijk het tablet heel door te slikken met een glas water.

Uw arts kan u instrueren het tablet met een injectiespuit in te nemen als u ernstig moeite heeft met doorslikken.

Volg de onderstaande instructies als het geneesmiddel wordt toegediend via een injectiespuit:

Het is belangrijk dat de geschiktheid van de geselecteerde injectiespuit zorgvuldig wordt getest.

- Verwijder de plunjer van de injectiespuit (van minimaal 5 ml voor het tablet van 15 mg en van 10 ml voor het tablet van 30 mg)
- Plaats het tablet in de cilinder
- Plaats de plunjer terug op de injectiespuit
- Voor het tablet van 15 mg: Trek 4 ml kraanwater in de injectiespuit
- Voor het tablet van 30 mg: Trek 10 ml kraanwater in de injectiespuit
- Draai de injectiespuit om en trek 1 ml lucht in de injectiespuit
- Schud de injectiespuit voorzichtig gedurende 10-20 seconden tot het tablet is verspreid
- De inhoud kan rechtstreeks in de mond worden gelege
- Vul de injectiespuit opnieuw met 2-5 ml kraanwater om de restanten uit de injectiespuit in de mond te legen

Als u Agopton eenmaal daags inneemt, probeer het geneesmiddel dan elke dag rond dezelfde tijd in te nemen. Voor de beste resultaten kunt u Agopton het beste 's ochtends innemen.

Als u Agopton tweemaal daags inneemt, neem dan de eerste dosis 's ochtends en de tweede dosis 's avonds.

<Op de verpakking zijn de dagen van de week gedrukt om u te helpen in de gaten te houden of u het geneesmiddel hebt genomen.>

[Indien van toepassing nationaal te implementeren]

De dosering van Agopton is afhankelijk van uw aandoening. Hieronder staat de gebruikelijke dosering van Agopton voor volwassenen. Uw arts kan u een andere dosering voorschrijven en vertelt u hoe lang de behandeling duurt.

Behandeling van maagbranden en zuuroprijpingen Een orodispergeerbaar tablet van 15 mg of 30 mg gedurende 4 weken. Als de symptomen aanhouden, meld dit dan bij uw arts. Neem contact op met uw arts als er binnen 4 weken geen verbetering optreedt.

Behandeling van darmzweren: Dagelijks een orodispergeerbaar tablet van 30 mg gedurende 2 weken

Behandeling van maagzweren: Dagelijks een orodispergeerbaar tablet van 30 mg gedurende 4 weken

Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis): Dagelijks een orodispergeerbaar tablet van 30 mg gedurende 4 weken

Langetermijnpreventie van reflux oesophagitis: Dagelijks een orodispergeerbaar tablet van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een orodispergeerbaar tablet van 30 mg.

Behandeling van infectie met *Helicobacter pylori*: De gebruikelijke dosis is 's ochtends een orodispergeerbaar tablet van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica en 's avonds een orodispergeerbaar tablet van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica. De behandeling duurt gewoonlijk 7 dagen.

De aanbevolen combinaties met antibiotica zijn:

- 30 mg Agopton met 250-500 mg claritromycine en 1000 mg amoxicilline
- 30 mg Agopton met 250 mg claritromycine en 400-500 mg metronidazol

Als u voor een infectie wordt behandeld omdat u een maagzweer of een zweer aan de twaalfvingerige darm (ulcus duodeni) hebt, is het onwaarschijnlijk dat de zweer terugkeert als de infectie succesvol is behandeld. Voor de beste werking van het geneesmiddel dient u het op het juiste moment te nemen en **geen dosering over te slaan**.

Behandeling van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een oraal dispergeerbaar tablet van 30 mg gedurende 4 weken

Preventie van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een orodispergeerbaar tablet van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een orodispergeerbaar tablet van 30 mg.

Zollinger-Ellison-syndroom: De gebruikelijk dosering bedraagt twee orodispergeerbare tabletten van 30 mg als begindosering en vervolgens de dosering die uw arts voorschrijft. Dit is afhankelijk van hoe u op Agopton reageert.

Agopton mag niet aan kinderen worden gegeven.

Neem uw geneesmiddelen zoals uw arts u heeft verteld. Vraag uw arts om advies als u niet zeker weet hoe u het geneesmiddel moet innemen.

Wat u moet doen als u meer Agopton heeft ingenomen dan is voorgeschreven

Als u meer Agopton heeft ingenomen dan zou mogen, dient u snel medisch advies in te winnen <of snel de toxicologische informatiedienst te raadplegen>.

[Nationaal te implementeren - verklaring en telefoonnummer plaatsen op basis van de nationale vereisten voor informatie over een toxicologische dienst.]

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Agopton in te nemen

Als u een dosis bent vergeten in te nemen, doe dit dan alsnog tenzij het bijna tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval de gemiste dosis over en neem de volgende oraal dispergeerbare tabletten zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten oraal dispergeerbaar tablet in te halen.

Als u stopt met de inname van Agopton

Stop niet vroegtijdig met de behandeling omdat de symptomen zijn verdwenen. U bent mogelijk nog niet geheel hersteld en de symptomen kunnen terugkeren als u de behandelkuur niet afmaakt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agopton bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (treden op bij meer dan 1 op de 100 patiënten):

- hoofdpijn, duizeligheid
- diarree, verstopping, maagpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, een droge of geïrriteerde mond of keel
- huiduitslag, jeuk
- veranderingen in testwaarden van de leverfunctie
- vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen komen soms voor (treden op bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- depressie
- gewrichtspijn of spierpijn
- vochtophoping of zwelling
- veranderingen in bloedcelwaarden.

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- koorts
- rusteloosheid, slaperigheid, verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, wazig zien
- veranderingen in de smaak van eten, verlies van eetlust, ontsteking aan de tong (glossitis)
- huidreacties zoals een branderig of prikkelend gevoel onder de huid, blauwe plekken, roodheid en overmatig transpireren
- overgevoeligheid voor licht
- haaruitval
- gevoel alsof er mieren over de huid kruipen, trillen
- anemie (bleekheid)
- nierproblemen
- ontsteking aan de alvleerklier (pancreatitis)
- leverontsteking (te zien aan gele huid of gele ogen)
- borstvorming bij de man, impotentie
- candidiasis (schimmelinfectie, kan de huid of het slijmvlies beïnvloeden)
- Angio-oedeem; neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van angio-oedeem vertoont zoals een opgezwollen gezicht, tong of slokdarmhoofd, moeilijk kunnen slikken, netelroos en moeilijkheden met ademen.

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 10000 patiënten):

- ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder shock. Symptomen van een overgevoeligheidsreactie zijn koorts, uitslag, zwellingen en soms een lage bloeddruk
- ontsteking van de mond (stomatitis)
- colitis (darmontsteking)
- veranderingen in testwaarden zoals het niveau aan natrium, cholesterol en triglyceriden
- ernstige huidreacties waaronder een rode huid, blaarvorming, ernstige ontsteking en huidverlies.
- zeer zelden kan het gebruik van Agopton leiden tot een verminderd aantal witte bloedcellen waardoor de weerstand tegen infecties vermindert. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een infectie hebt met symptomen zoals koorts en ernstige verzwakking of koorts met plaatselijke infectiesymptomen zoals een irritatie aan keel/slokdarmhoofd/mond of urineproblemen. Er wordt een bloedtest afgenomen om te controleren op een mogelijke afname van witte bloedcellen (agranulocytosis).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

5. HOE BEWAART U AGOPTON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Agopton niet na de vervaldatum die op de blister en op de buitenverpakking staat vermeld. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[nationaal te implementeren]

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agopton

- Het werkzame bestanddeel is lansoprazol.
- De andere bestanddelen zijn

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Agopton er uit en de inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

Registratiehouder en fabrikant

De registratiehouder is:

<{Naam en adres}>
 <{tel}>
 <{fax}>
 <{e-mail}>

De fabrikant is:

<{Naam en adres}>
 <{tel}>
 <{fax}>
 <{e-mail}>

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Oostenrijk:	AGOPTON Rapid
Finland:	LANZO
Griekenland:	LAPRAZOL FasTab
IJsland:	LANZO
Ierland:	ZOTON FasTab
Italië:	LANSOX, LANGAST, LIMPIDEX, ZOTON
Noorwegen:	LANZO
Portugal:	OGASTO
Spanje:	BAMALITE FLAS, OPIREN FLAS
Zweden:	LANZO
Verenigd Koninkrijk:	ZOTON FasTab

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Agopton en geassocieerde namen 30 mg maagsapresistente granules voor orale suspensie [Zie Bijlage 1- nationaal te implementeren] Lansoprazol

Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nogmaals door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

In deze bijsluiter:

1. Wat is Agopton en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Agopton inneemt
3. Hoe wordt Agopton ingenomen
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Agopton
6. Aanvullende informatie

1. WAT IS AGOPTON EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Het actieve bestanddeel in Agopton is lansoprazol, een protonpomp-remmer. Protonpomp-remmers verminderen de hoeveelheid geproduceerd maagzuur.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor de volgende indicaties:

- Behandeling van maag- en darmzweren (ulcus)
- Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis)
- Preventie van reflux oesophagitis
- Behandeling van maagbranden en zuuroprispingen
- Behandeling van infecties veroorzaakt door de *Helicobacter pylori* bacterie mits toegediend in combinatie met een antibioticum
- Behandeling of preventie van maag- en darmzweren (ulcer) bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben (NSAID-behandeling wordt gebruikt bij pijn of ontstekingen)
- Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom.

Uw arts kan Agopton voorschrijven voor een andere indicatie of met een afwijkende doses dan in deze bijsluiter is vermeld. Volg de instructies van uw arts over het gebruik van dit geneesmiddel.

2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U AGOPTON INNEEMT

Gebruik Agopton niet:

- als u allergisch (overgevoelig) bent voor lansoprazol, of voor één van de andere bestanddelen van Agopton
- als u een geneesmiddel gebruikt dat het werkzame bestanddeel atazanavir bevat (gebruikt in de behandeling van HIV).

Wees extra voorzichtig met Agopton

Informeer uw arts als u een ernstige leveraandoening hebt. De arts moet dan mogelijk de dosering aanpassen.

Uw arts kan mogelijk een aanvullend onderzoek in de vorm van een endoscopie uitvoeren om u te diagnosticeren en/of kwaadaardige ziekten uit te sluiten.

Als er diarree optreedt tijdens de behandeling met Agopton, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Het gebruik van Agopton is in verband gebracht met een kleine toename van besmettelijke diarree.

Als uw arts u Agopton samen met andere geneesmiddelen (antibiotica) heeft voorgeschreven voor de behandeling van een infectie met de *Helicobacter pylori* bacterie of samen met ontstekingsremmende geneesmiddelen voor de behandeling van pijn of reuma, lees dan ook de bijsluiters van deze geneesmiddelen zorgvuldig door.

Als u Agopton gedurende langere tijd gebruikt (langer dan 1 jaar) heeft u waarschijnlijk regelmatig contact met uw arts ter controle. Meld eventuele nieuwe en uitzonderlijke symptomen en omstandigheden steeds als u uw arts spreekt.

Gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen

Informeer uw arts wanneer u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder recept kunt krijgen.

Informeer uw arts in het bijzonder als u geneesmiddelen gebruikt met één of meerdere van de onderstaande werkzame bestanddelen, omdat Agopton de werking van deze geneesmiddelen kan beïnvloeden:

- ketoconazol, itraconazol, rifampicine (gebruikt voor de behandeling van infecties)
- digoxine (gebruikt om hartproblemen te behandelen)
- theofylline (gebruikt voor de behandeling van astma)
- tacrolimus (gebruikt om afstoting van transplantaten te voorkomen)
- fluvoxamine (gebruikt voor de behandeling van depressies en overige psychiatrische aandoeningen)
- antacida (gebruikt voor het behandelen van maagbranden en zuuroprijpingen)
- sucralfaat (gebruikt voor genezende maag- en darmzweren)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (gebruikt voor de behandeling van lichte depressies)

Inname van Agopton met voedsel en drank

Neem Agopton minimaal 30 minuten voor de maaltijd in voor het beste resultaat.

Zwangerschap en borstvoeding

Als u (mogelijk) zwanger bent of borstvoeding geeft, vraag uw arts dan om advies voordat u dit geneesmiddel neemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bijwerkingen zoals duizeligheid, vermoeidheid en wazig zien kunnen optreden als gevolg van het gebruik van Agopton. Als u dergelijke bijwerkingen ervaart, wees dan voorzichtig omdat uw reactiesnelheid verminderd kan zijn.

U bent zelf verantwoordelijk voor de inschatting of u fit genoeg bent om een voertuig te besturen of andere werkzaamheden uit te voeren waarvoor u geconcentreerd moet zijn. Vanwege de effecten of bijwerkingen kan het gebruik van geneesmiddelen een factor vormen die het besturen van voertuigen of het uitvoeren van andere taken bemoeilijkt.

U vindt de beschrijving van deze effecten in andere gedeelten van deze bijsluiter.

Lees alle gegevens in deze bijsluiter voor meer informatie.

Als u ergens vragen over hebt, stel deze dan aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Agopton.

Agopton bevat saccharose (sucrose). Als uw arts u heeft verteld dat u bepaalde soorten suiker niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Agopton bevat mannitol. Dit kan een licht laxerende werking hebben.

[nationaal te implementeren]

3. HOE WORDT AGOPTON INGENOMEN

Voeg 30 ml (twee eetlepels) kraanwater toe aan een glas. Leeg de granules uit een zakje in het glas. Roer dit goed door en drink het onmiddellijk op. Opgelost in water is Agopton een roze suspensie met aardbeiensmaak.

Als u Agopton eenmaal daags inneemt, probeer het geneesmiddel dan elke dag rond dezelfde tijd in te nemen. Voor de beste resultaten kunt u Agopton het beste 's ochtends innemen.

Als u Agopton tweemaal daags inneemt, neem dan de eerste dosis 's ochtends en de tweede dosis 's avonds.

De dosering van Agopton is afhankelijk van uw aandoening. Hieronder staat de gebruikelijke dosering van Agopton voor volwassenen. Uw arts kan u een andere dosering voorschrijven en vertelt u hoe lang de behandeling duurt.

Behandeling van maagbranden en zuuropspittingen Een capsule van 15 mg of 30 mg gedurende 4 weken. Als de symptomen aanhouden, meld dit dan bij uw arts. Neem contact op met uw arts als er binnen 4 weken geen verbetering optreedt.

Behandeling van darmzweren: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 2 weken

Behandeling van maagzweren: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken

Behandeling van ontstekingen in de slokdarm (reflux oesophagitis): Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken

Langetermijnpreventie van reflux oesophagitis: Dagelijks een capsule van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een capsule van 30 mg.

Behandeling van infectie met *Helicobacter pylori*: De gebruikelijke dosis is 's ochtends een capsule van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica en 's avonds een capsule van 30 mg in combinatie met twee verschillende antibiotica. De behandeling duurt gewoonlijk 7 dagen.

De aanbevolen combinaties met antibiotica zijn:

- 30 mg Agopton met 250-500 mg claritromycine en 1000 mg amoxicilline
- 30 mg Agopton met 250 mg claritromycine en 400-500 mg metronidazol

Als u voor een infectie wordt behandeld omdat u een maagzweer of een zweer aan de twaalfvingerige darm (ulcus duodeni) hebt, is het onwaarschijnlijk dat de zweer terugkeert als de infectie succesvol is behandeld. Voor de beste werking van het geneesmiddel dient u het op het juiste moment te nemen en **geen dosering over te slaan**.

Behandeling van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een capsule van 30 mg gedurende 4 weken.

Preventie van maag- of darmzweren bij patiënten die verlengde NSAID-behandeling nodig hebben: Dagelijks een capsule van 15 mg. Uw arts kan de dosering aanpassen naar eenmaal daags een capsule van 30 mg.

Zollinger-Ellison-syndroom: De gebruikelijk dosering bedraagt twee capsules van 30 mg als begindosering en vervolgens de dosering die uw arts voorschrijft. Dit is afhankelijk van hoe u op Agopton reageert.

Agopton mag niet aan kinderen worden gegeven.

Neem uw geneesmiddelen zoals uw arts u heeft verteld. Vraag uw arts om advies als u niet zeker weet hoe u het geneesmiddel moet innemen.

Wat u moet doen als u meer Agopton heeft ingenomen dan is voorgeschreven

Als u meer Agopton heeft ingenomen dan zou mogen, dient u snel medisch advies in te winnen <of snel de toxicologische informatiedienst te raadplegen>.

[Nationaal te implementeren - verklaring en telefoonnummer plaatsen op basis van de nationale vereisten voor informatie over een toxicologische dienst.]

Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Agopton in te nemen

Als u een dosis bent vergeten in te nemen, doe dit dan alsnog tenzij het bijna tijd is voor de volgende dosis. Sla in dat geval de gemiste dosis over en neem de volgende capsules zoals gewoonlijk. Neem geen dubbele dosis om een vergeten capsule in te halen.

Als u stopt met de inname van Agopton

Stop niet vroegtijdig met de behandeling omdat de symptomen zijn verdwenen. U bent mogelijk nog niet geheel hersteld en de symptomen kunnen terugkeren als u de behandelkuur niet afmaakt.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit product, stel deze dan aan uw arts.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Agopton bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen ze krijgt.

De volgende bijwerkingen komen vaak voor (treden op bij meer dan 1 op de 100 patiënten):

- hoofdpijn, duizeligheid
- diarree, verstopping, maagpijn, misselijkheid, braken, winderigheid, een droge of geïrriteerde mond of keel
- huiduitslag, jeuk
- veranderingen in testwaarden van de leverfunctie
- vermoeidheid.

De volgende bijwerkingen komen soms voor (treden op bij minder dan 1 op de 100 patiënten):

- depressie
- gewrichtspijn of spierpijn
- vochtophoping of zwelling
- veranderingen in bloedcelwaarden.

De volgende bijwerkingen komen zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 1000 patiënten):

- koorts
- rusteloosheid, slaperigheid, verwardheid, hallucinaties, slapeloosheid, wazig zien
- veranderingen in de smaak van eten, verlies van eetlust, ontsteking aan de tong (glossitis)
- huidreacties zoals een branderig of prikkelend gevoel onder de huid, blauwe plekken, roodheid en overmatig transpireren
- overgevoeligheid voor licht
- haaruitval
- gevoel alsof er mieren over de huid kruipen, trillen
- anemie (bleekheid)
- nierproblemen
- ontsteking aan de alvleerklier (pancreatitis)
- leverontsteking (te zien aan gele huid of gele ogen)
- borstvorming bij de man, impotentie
- candidiasis (schimmelinfectie, kan de huid of het slijmvlies beïnvloeden)
- Angio-oedeem; neem onmiddellijk contact op met uw arts als u symptomen van angio-oedeem vertoont zoals een opgezwollen gezicht, tong of slokdarmhoofd, moeilijk kunnen slikken, netelroos en moeilijkheden met ademen.

De volgende bijwerkingen komen zeer zelden voor (treden op bij minder dan 1 op de 10000 patiënten):

- ernstige overgevoeligheidsreacties waaronder shock. Symptomen van een overgevoeligheidsreactie zijn koorts, uitslag, zwellingen en soms een lage bloeddruk
- ontsteking van de mond (stomatitis)
- colitis (darmontsteking)
- veranderingen in testwaarden zoals het niveau aan natrium, cholesterol en triglyceriden
- ernstige huidreacties waaronder een rode huid, blaarvorming, ernstige ontsteking en huidverlies.
- zeer zelden kan het gebruik van Agopton leiden tot een verminderd aantal witte bloedcellen waardoor de weerstand tegen infecties vermindert. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een infectie hebt met symptomen zoals koorts en ernstige verzwakking of koorts met plaatselijke infectiesymptomen zoals een irritatie aan keel/slokdarmhoofd/mond of urineproblemen. Er wordt een bloedtest afgenomen om te controleren op een mogelijke afname van witte bloedcellen (agranulocytosis).

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of in geval er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts

5. HOE BEWAART U AGOPTON

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Agopton niet na de vervaldatum die op elk zakje en op de buitenverpakking staat vermeld. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

[nationaal te implementeren]

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen wanneer ze niet meer nodig zijn. Deze maatregelen helpen bij de bescherming van het milieu.

6. AANVULLENDE INFORMATIE

Wat bevat Agopton

- Het werkzame bestanddeel is lansoprazol.
- De andere bestanddelen zijn

[nationaal te implementeren]

Hoe ziet Agopton er uit en de inhoud van de verpakking

[nationaal te implementeren]

Registratiehouder en fabrikant

De registratiehouder is:

<{Naam en adres}>

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

De fabrikant is:

<{Naam en adres}>

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[nationaal te implementeren]

Dit geneesmiddel is geregistreerd in lidstaten van de EEA onder de volgende namen:

Ierland: ZOTON

Verenigd Koninkrijk: ZOTON

Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd op {MM/JJJJ}.

[nationaal te implementeren]