ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Agopton 15 mg - Kapseln
Agopton 30 mg – Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 15 mg Lansoprazol
Jede Kapsel enthält 30 mg Lansoprazol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 15 mg Kapsel enthält 29,9 mg Saccharose
Jede 30 mg Kapsel enthält 59,8 mg Saccharose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Agopton 15 mg: Weißliche Kapseln. Jede Kapsel enthält weiße bis hellbräunlich-weiße magensaftresistente Granula.
Agopton 30 mg: Weißliche Kapseln. Jede Kapsel enthält weiße bis hellbräunlich-weiße magensaftresistente Granula.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Agopton wird bei Erwachsenen angewendet.

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandlung von NSAR-assoziiertem gutartigen Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten, die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen:
Einmal täglich 30 mg über 4 Wochen. Bei nicht vollständig geheilten Patienten kann die Behandlung für weitere 4 Wochen fortgeführt werden. Bei Risikopatienten bzw. Patienten mit schlecht heilenden Ulzera sollte wahrscheinlich eine längere Behandlungsdauer und/oder eine höhere Dosis verwendet werden.

Prophylaxe von NSAR-assoziiertem Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Risikopatienten (wie zum Beispiel Alter > 65 Jahre oder Ulcus ventriculi bzw. Ulcus duodeni in der Anamnese), die eine Langzeittherapie mit NSAR benötigen:
Einmal täglich 15 mg. Bei mangelndem Ansprechen auf die Behandlung sollte als Dosis einmal täglich 30 mg verwendet werden.

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

Zollinger-Ellison Syndrom:
Die empfohlene Initialdosis beträgt einmal täglich 60 mg. Die Dosierung sollte individuell angepasst und solange wie erforderlich fortgesetzt werden. Es sind Tagesdosen von bis zu 180 mg verwendet worden.

Falls die erforderliche Tagesdosis mehr als 120 mg beträgt, sollte die Tagesdosis auf eine zweimal tägliche Gabe aufgeteilt werden.

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörungen:
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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

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

Kinder und Jugendliche:
Da nur begrenzt klinische Daten vorliegen und die Studien mit Jungtieren Erkenntnisse mit derzeit unbekannter Bedeutung für den Menschen erbracht haben (siehe Abschnitt 5.3), wird die Anwendung von Agopton bei Kindern nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2.). Die Behandlung von kleinen Kindern unter einem Jahr sollte vermieden werden, da die verfügbaren Daten keine günstigen Effekte bei der Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit gezeigt haben.

Art der Anwendung

Zur Erzielung einer optimalen Wirkung sollte Agopton einmal täglich morgens eingenommen werden, außer bei der Anwendung zur *H. pylori*-Eradikation, bei der die Behandlung zweimal täglich erfolgen sollte; einmal morgens und einmal abends. Agopton sollte mindestens 30 Minuten vor der Nahrungsaufnahme eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2). Die Kapseln sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Bei Patienten mit Schluckstörungen: Gemäß Studien und allgemeiner klinischer Praxis können die Kapseln auch geöffnet werden und die Granula zur Vereinfachung der Einnahme mit etwas Wasser, Apfel- oder Tomatensaft vermischt bzw. auf eine geringe Menge weicher Nahrung (z.B. Joghurt, Apfelmus) aufgestreut werden. Die Kapseln können zur Verabreichung über eine nasogastrale Sonde auch geöffnet und die Granula mit 40 ml Apfelsaft vermischt werden (siehe Abschnitt 5.2). Nach Zubereitung der Suspension oder des Gemisches sollte das Arzneimittel sofort verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bösartige Magenerkrankungen

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

HIV-Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Lansoprazol und HIV-Protease-Inhibitoren, deren Aufnahme vom saurem pH-Wert im Magen abhängig ist (wie zum Beispiel Atazanavir und Nelfinavir), wird wegen der

erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit dieser Medikamente nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit Protonenpumpenhemmern (PPI´s), wie Lansoprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es selten Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Hypomagnesiämie kann zu Hypocalciämie und/oder zu Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie (und mit Hypomagnesiämie assoziierte Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie) nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI.

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Einfluss auf die Vitamin B_{12} – Aufnahme:
Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann auch Lansoprazol die Aufnahme von Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) aufgrund einer Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren.
Dies sollte bei der Langzeittherapie von Patienten, die reduzierte Vitamin B_{12}-Reserven haben oder besonderen Risikofaktoren für eine verringerte Vitamin B_{12} Absorption unterliegen, bedacht werden oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet werden.

Leberfunktionsstörungen

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

Gastrointestinale bakterielle Infektionen

Wie alle PPIs könnte Lansoprazol die Anzahl der normalerweise im Gastrointestinaltrakt vorkommenden Bakterien ansteigen lassen. Dies kann das Risiko für gastrointestinale Infektionen, die durch Bakterien wie *Salmonellen, Campylobacter* und *Clostiridium difficle* verursacht werden, erhöhen.

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

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

Langzeitbehandlung

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

Gastrointestinale Beeinträchtigungen

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

Gleichzeitige Einnahme mit NSAIDs

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

Knochenfrakturen

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) abgewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

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

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

Agopton enthält Saccharose

Da Agopton Saccharose enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel Agopton nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Lansoprazol auf andere Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Lansoprazol kann die Resorption von anderen Arzneimitteln beeinträchtigen, bei denen der pH-Wert im Magen ein entscheidender Faktor für die orale Bioverfügbarkeit ist.

HIV Protease Inhibitoren:

Die gleichzeitige Anwendung von Lansoprazol und HIV-Protease-Inhibitoren, deren Aufnahme vom saurem pH-Wert im Magen abhängig ist (wie zum Beispiel Atazanavir und Nelfinavir), wird wegen der erheblichen Herabsetzung der Bioverfügbarkeit dieser Medikamente nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ketoconazol und Itraconazol:

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

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

Methotrexat
Die gleichzeitige Anwendung mit hoch dosiertem Methotrexat kann die Serum-Spiegel von Methotrexat und/oder dessen Metaboliten erhöhen und prolongieren; möglicherweise sogar zu Methotrexat – Toxizitäten führen. Daher sollte in Situationen in denen hoch dosiertes Methotrexat verwendet wird eine vorübergehende Unterbrechung der Lansoprazol Behandlung angedacht werden.

Warfarin
Die gleichzeitige Anwendung von 60 mg Lansoprazol und Warfarin hat die Pharmakokinetik von Warfarin oder den INR- Wert nicht beeinflusst. Allerdings gibt es Berichte über ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit bei Patienten, die gleichzeitig PPIs und Warfarin erhalten haben. Ein Ansteigen des INR-Wertes und der Prothrombinzeit können zu ungewöhnlichen Blutungen und sogar zum Tod führen. Patienten die gleichzeitig mit Lansoprazol und Warfarin behandelt werden, müssen eventuell auf einen Anstieg des INR-Wertes und der Prothrombinzeit hin überwacht werden, im Besonderen wenn eine gleichzeitige Behandlung begonnen oder beendet wird.

Arzneimittel, die über P450-Enzyme metabolisiert werden

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

Theophyllin:
Lansoprazol reduziert die Plasmakonzentration von Theophyllin, was zu einer Abnahme der erwarteten klinischen Wirkung der Theophyllindosis führen kann. Patienten –Überwachung sollte bei gleichzeitiger Gabe von Lansoprazol mit Theophyllin durchgeführt werden.

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

Arzneimittel, die über P-Glycoprotein transportiert werden

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

Auswirkung anderer Arzneimittel auf Lansoprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 inhibieren

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

Arzneimittel, die CYP2C19 und CYP3A4 induzieren

Enzyminduktoren von CYP2C19 und CYP3A4 wie Rifampicin und Johanniskraut (Hypericum perforatum) können den Plasmaspiegel von Lansoprazol deutlich reduzieren.

Andere

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:
Es liegt eine eingeschränkte Menge an Daten zur Anwendung von Lansoprazol bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädigende Wirkungen im Hinblick auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung. Als Vorsichtsmaßnahme ist es zu bevorzugen, die Anwendung von Lansoprazol während der Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit:
Es ist nicht bekannt, ob Lansoprazol in die menschliche Muttermilch übergeht. Tierversuche haben gezeigt, dass Lansoprazol in die Muttermilch übergeht.
Bei der Entscheidung, das Stillen fortzusetzen oder abzubrechen bzw. die Therapie mit Lansoprazol fortzusetzen oder abzubrechen, sollten die jeweiligen Vorteile des Stillens für das Kind bzw. der Therapie mit Lansoprazol für die Mutter gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität:
Humandaten zu Auswirkungen von Lansoprazol auf die Fertilität sind nicht verfügbar.
Bei Ratten wurden männliche und weibliche Fertilität durch Lansoprazol nicht beeinflusst.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).
Es ist nicht möglich Nebenwirkungen, die nach Markteinführung beobachtet wurden, einer Häufigkeitsklasse zuzuordnen. Daher werden diese mit der Häufigkeitsangabe „nicht bekannt" versehen.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Häufigkeit / Organ-	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt

System					
Erkrankungen des Blutes und des Lymph-systems		Thrombozyto-penie*, Eosinophilie, Leukopenie	Anämie	Agranulozytose*, Panzytopenie*	
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktischer Schock*	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen					Hyponatriämie* Hypo-magnesiämie*; Hypocalciämie* † und Hypokaliämie* †
psychiatrische Erkrankungen		Depression	Schlaflosigkeit, Halluzination, Verwirrtheit		Visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopf-schmerzen, Schwindel		Unruhe, Vertigo, Parästhesie, Somnolenz, Tremor		
Augen-erkrankungen			Sehstörungen.		
Erkrankungen des Gastro-intestinaltraktes	Übelkeit, Diarrhoe, Magen-schmerzen, Obstipation, Erbrechen, Flatulenz, trockener Mund oder Hals, Drüsenpolype n des Fundus (gutartig)		Glossitis, Candidose der Speiseröhre, Pankreatitis, Geschmacks-störungen	Colitis*, Stomatitis	
Leber- und Gallen-erkrankungen	Anstieg der Leber-enzymwerte		Hepatitis, Gelbsucht		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes	Urticaria, Juckreiz, Hautausschlag		Petechien, Purpura, Haarausfall, Erythema multiforme, Photosensibilität	Stevens-Johnson-Syndrom*, Lyell-Syndrom*	Subakuter kutaner Lupus erythematodes* (siehe Abschnitt4.4)
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Arthralgie, Myalgie, Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			tubulo-interstitielle Nephritis		

Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse			Gynäkomastie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwer-den am Verab-reichungsort	Müdigkeit	Ödem	Fieber, Hyperhidrose, Angioödem, Anorexie, Impotenz		
Untersuchungen				Anstieg der Cholesterin- und Triglycerid-spiegel, Hyponatriämie	

* Nebenwirkungen, die nach der Zulassung von Dexlansoprazol beobachtet wurden (diese Nebenwirkungen wurden auf freiwilliger Basis von einer Population unbekannter Größe berichtet; die Häufigkeit ist daher auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

† Hypocalciämie und/oder Hypokaliämie können in Verbindung stehen mit dem Auftreten von Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

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

Für mögliche Symptome einer Überdosierung von Lansoprazol siehe Abschnitt 4.8.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02BC03

Lansoprazol ist ein im Magen wirkender Protonenpumpenhemmer. Es inhibiert die terminale Phase der Magensäureproduktion, indem es die Aktivität der H+/K+-ATPase der Parietalzellen im Magen inhibiert. Die Inhibition ist dosisabhängig und reversibel und der Effekt wirkt sich sowohl auf die basale als auch auf die stimulierte Magensäuresekretion aus. Lansoprazol wird in den Parietalzellen angereichert und in

deren azider Umgebung aktiviert, worauf es mit der Sulfhydrylgruppe der H+/K+-ATPase reagiert, was zu einer Inhibition der Enzymaktivität führt.

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

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.
Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Resorption und Verteilung

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

Studien haben gezeigt, dass Granula aus geöffneten Kapseln und aus intakten Kapseln zu äquivalenten AUC-Werten führten, wenn die Granula mit etwas Orangensaft, Apfelsaft oder Tomatensaft vermischt, mit einem Esslöffel Apfelmus oder Birnenmus vermischt oder auf einem Esslöffel Joghurt, Pudding oder Speisequark aufgestreut, eingenommen wurden. Äquivalente AUC-Werte wurden auch für Granula belegt, die mit Apfelsaft vermischt und über eine nasogastrale Sonde verabreicht wurden.

Biotransformation und Elimination

Lansoprazol unterliegt einem ausgeprägten Lebermetabolismus und die Metabolite werden sowohl renal als auch biliär ausgeschieden. Die Metabolisierung von Lansoprazol wird vorwiegend über das Enzym CYP2C19 katalysiert. Das Enzym CYP3A4 trägt ebenfalls zur Metabolisierung bei. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma beträgt nach Einmal- oder Mehrfachgabe bei gesunden Probanden 1 bis 2 Stunden. Bei gesunden Probanden gibt es nach Mehrfachgabe keine Hinweise auf eine Akkumulation. Im Plasma wurden Sulfon-, Sulfid- und 5-Hydroxyl-Derivate von Lansoprazol nachgewiesen. Diese Metabolite verfügen über eine sehr geringe oder keine antisekretorische Aktivität.

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

Spezielle Patientengruppen

Ältere Personen

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Leberfunktionsstörungen

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

Schlechte CYP2C19-Metabolisierer

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Studien mit Jungtieren:

Studien mit jungen Ratten (8-Wochen-Studie, 6-Wochen toxikokinetische Dosis-Titrations-Studie, Entwicklungssensitivitäts-Studie), geltend für die pädiatrische Population (jünger als 12 Jahre), zeigten ein erhöhtes Auftreten einer Herzklappenverdickung. Nach einer 4-wöchigen arzneimittelfreien Erholungsphase waren diese Ergebnisse rückläufig, beziehungsweise tendierten zu einem Rückgang.

Junge Ratten, welche jünger als 21 Tage alt waren (entspricht für Menschen ungefähr einem Alter von 2 Jahren), waren anfälliger für die Entwicklung einer Herzklappenverdickung. Der Sicherheitsabstand zur erwarteten Exposition im Menschen liegt im Bereich des 3-6 fachen der Exposition in Jungtier-Studien, beruhend auf der AUC bei der höchsten unwirksamen Dosis (NOEL) (8-Wochen-Studie, 6 Wochen toxikokinetische Dosis-Titrations-Studie) oder der niedrigsten wirksamen Dosis (LOEL) (Entwicklungssensitivitäts-Studie).
Die Bedeutung dieser Erkenntnisse für Kinder unter 12 Jahren ist unbekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Saccharose, Magnesiumcarbonat, Maisstärke, Hydroxypropylcellulose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Talkum, Macrogol, Titandioxid, Polysorbat, Siliciumdioxid, Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen. Packungen mit 7, 14 und 28 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Euro Plaza
Technologiestraße 5
1120 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Agopton 15 mg Kapseln: 1-20544
Agopton 30 mg Kapseln: 1-20545

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

19.7.1994 / 30.06.2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der AGES verfügbar.

Verschreibungspflicht / Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.

Verfügbare Packungsgrößen in Österreich
Agopton 15 mg Kapseln: 28 Stück
Agopton 30 mg Kapseln: 7, 14, 28 Stück