

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung,
Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Abs. 1 SGB V**

Vom 19. März 2015

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	4
4. Verfahrensablauf	4
5. Anlage	6

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

- (1) denselben Wirkstoffen,
 - (2) pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 - (3) therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden.

Der Gemeinsame Bundesausschuss ermittelt auch die nach § 35 Abs. 3 SGB V notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses mit einzubeziehen. Nach Durchführung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens wurde gemäß § 91 Abs. 9 SGB V eine mündliche Anhörung anberaumt. Von seinem Recht zur mündlichen Stellungnahme hat der Stellungnahmeberechtigte keinen Gebrauch gemacht.

Aus der Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens haben sich keine Änderungen ergeben.

In Anlage IX der Arzneimittel-Richtlinie wird die Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wie folgt gefasst:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Protonenpumpenhemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoffe	Vergleichsgrößen
	Dexlansoprazol	45
	Esomeprazol	31,1
	Esomeprazol Magnesium-Salze	
	Lansoprazol	24,1

	Omeprazol	25,1
	Omeprazol Magnesium-Salze	
	Pantoprazol	30,9
	Pantoprazol Natrium-Salze	
	Rabeprazol	15,4
	Rabeprazol Natrium-Salze	
Gruppenbeschreibung:	orale, abgeteilte Darreichungsformen	
Darreichungsformen:	Hartkapseln / Kapseln mit magensaftresistentem Granulat, Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Kapseln, magensaftresistente Hartkapseln / Kapseln / Tabletten, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen“	

Als Ausgangspunkt für die Feststellung, ob ein Arzneimittel pharmakologisch-therapeutisch vergleichbar mit Arzneimitteln in einer bestehenden Festbetragsgruppe ist, ist die amtliche ATC-Klassifikation nach § 73 Abs. 8 Satz 5 SGB V heranzuziehen, wobei die Ebene 1 die anatomische, die Ebenen 2 bis 4 die therapeutische und die Ebene 5 die chemische Klassifikation widerspiegelt. Der Wirkstoff Dexlansoprazol hat den ATC-Code A02BC06.

Die bereits eingruppierten Wirkstoffe haben folgende ATC-Codes:

Esomeprazol	A02BC05
Lansoprazol	A02BC03
Omeprazol	A02BC01
Pantoprazol	A02BC02
Rabeprazol	A02BC04

Damit sind alle betreffenden Wirkstoffe demselben ATC-Code auf Ebene 4 zugeordnet.

Dexlansoprazol ist das R-Enantiomer von Lansoprazol. Wie die bereits eingruppierten Protonenpumpenhemmer blockiert auch Dexlansoprazol die H⁺/K⁺-ATPase (Protonenpumpe) der Parietalzellen im Magen.

Auch weist Dexlansoprazol eine vergleichbare chemische Grundstruktur auf. Alle zurzeit verfügbaren Prazole sind Prodrugs mit Benzimidazol-Grundstruktur.

Darüber hinaus haben alle von der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ umfassten Wirkstoffe aufgrund ihrer arzneimittelrechtlichen Zulassung in dem Anwendungsgebiet „Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie“ einen gemeinsamen Bezugspunkt, aus dem sich die therapeutische Vergleichbarkeit ergibt.

Therapiemöglichkeiten werden nicht eingeschränkt und medizinisch notwendige Verordnungsalternativen stehen zur Verfügung. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erlaubt keinen Rückschluss darauf, dass eines der einbezogenen Fertigarzneimittel über ein singuläres Anwendungsgebiet verfügt.

Die der Aktualisierung der vorliegenden Festbetragsgruppe zugrundeliegenden Dokumente sind den Tragenden Gründen als Anlage beigefügt.

Der Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 stehen die im schriftlichen Stellungnahmeverfahren genannten Einwände nicht entgegen.

Dazu im Einzelnen:

Die für den einzugruppierenden Wirkstoff Dexlansoprazol vorgesehene Vergleichsgröße ist sachgerecht festgelegt. Die Ermittlung der Vergleichsgrößen für Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 und 3 SGB V erfolgt gemäß Anlage I zum 4. Kapitel der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (VerfO). Die Vergleichsgrößenberechnung erfolgt stichtagsbezogen auf Basis der zuletzt verfügbaren Verordnungsdaten (Jahresdaten nach § 84 Abs. 5 SGB V). Das Abrunden der prozentualen Verordnungsanteile und die darauf folgende Addition von 1 ermöglichen es, auch Wirkstärken zu berücksichtigen, für die stichtagsbezogen noch keine Verordnungszahlen vorliegen. Diese fließen dann mit dem Gewichtungswert 1 in die Berechnung der Vergleichsgröße ein, sodass der GKV-relevante Arzneimittelmarkt der Festbetragsgruppe vollständig abgebildet wird. Diese Vorgehensweise gewährleistet eine Gleichbehandlung sämtlicher Wirkstoffe einer Festbetragsgruppe, indem sie alle zu wirkstoffgleichen Arzneimitteln ausgetretenen Wirkstärken berücksichtigt und insofern für alle Wirkstoffe die gleiche Berechnungsmethode zugrunde legt.

Insofern ist es sachgerecht und übergangsweise hinzunehmen, für neu in den Markt eingeführte Wirkstoffe nur auf die tatsächlich vorhandenen Wirkstärken abzustellen (SG Berlin, Urt. v. 21.03.2012, Az. S 28 KR 1811/07).

Mit vorliegendem Richtlinienentwurf wird die bestehende Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“, in Stufe 2 wie folgt aktualisiert:

- Eingruppierung eines neuen Wirkstoffs „Dexlansoprazol“
- Eingruppierung einer neuen Darreichungsform „Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung“

Nach 4. Kapitel § 29 VerfO ist als geeignete Vergleichsgröße im Sinne des § 35 Abs. 1 Satz 5 SGB V die verordnungsgewichtete durchschnittliche Einzel- bzw. Gesamtwirkstärke je Wirkstoff nach Maßgabe der in § 1 Anlage I zum 4. Kapitel VerfO beschriebenen Methodik bestimmt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wurde im Unterausschuss Arzneimittel am 12. August 2014 beraten und konsentiert.

Der Unterausschuss hat in seiner Sitzung am 12. August 2014 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 VerfO die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Die mündliche Anhörung wurde für den 13. Januar 2015 anberaumt. Der Stellungnahmeberechtigte hat von seinem Recht zur mündlichen Stellungnahme keinen Gebrauch gemacht.

Die Beschlussvorlage zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2015 konsentiert.

Zeitlicher Beratungsverlauf:

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12.08.2014	Beratung, Konsentierung und Beschlussfassung zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens hinsichtlich der Änderung der AM-RL in Anlage IX
Unterausschuss Arzneimittel	11.11.2014	Information über eingegangene Stellungnahmen und Beratung über weiteres Vorgehen
Unterausschuss Arzneimittel	09.12.2014	Beratung über Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und Terminierung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	13.01.2015	Termin der mündlichen Anhörung (entfallen)
Unterausschuss Arzneimittel	10.02.2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	19.03.2015	Beschlussfassung

Berlin, den 19. März 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Anlage

Arzneimittel-Festbeträge

Eingruppierung eines neuen Wirkstoffes und einer neuen Darreichungsform

Stufe: 2

Festbetragsgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparatename	Hersteller
Protonenpumpenhemmer Gruppe: 1 Wirkstoff Dexlansoprazol	Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 mg = 0,7 wwg 60 mg = 1,3 wwg (wwg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	14, 28 14, 28	DEXILANT	Takeda

**Festbetragsgruppe:
Protonenpumpenhemmer**

Gruppe 1

Gruppenbeschreibung

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Hartkapseln / Kapseln mit magensaftresistentem Granulat, **Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**, Kapseln, magensaftresistente Hartkapseln / Kapseln / Tabletten, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen *

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Dexlansoprazol (neu)	45
Esomeprazol Esomeprazol Magnesium-Salze	31,1
Lansoprazol	24,1
Omeprazol Omeprazol Magnesium-Salze	25,1
Pantoprazol Pantoprazol Natrium-Salze	30,9
Rabeprazol Rabeprazol Natrium-Salze	15,4

Wirkstoff	Dexlansoprazol
Präparat	DEXILANT
Hersteller	Takeda
Darreichungsform	Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung
Einzelwirkstärke	30 mg 60 mg
Packungsgröße	14, 28

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der VerFO des G-BA

Tabelle: Gewichtung der Einzelwirkstärken

Festbetragsgruppe:

Protonenpumpenhemmer

Gruppe 1

Wirkstoff / -base	Einzelwirk- stärke	Verordnungs- anteil in %	Gewichtungs- wert	gewichtete Einzel- wirkstärke
Dexlansoprazol (neu)	30	0,0	1	30
Dexlansoprazol (neu)	60	0,0	1	60

Preis- und Produktstand: 01.07.2014 / Verordnungen: 2013

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Tabelle: Ermittlung der endgültigen Vergleichsgröße

Festbetragsgruppe:

Protonenpumpenhemmer

Gruppe 1

Wirkstoff	Summe der gewichteten Wirkstärken	Summe der Gewichtungswerte	Vergleichsgröße (VG)= Summe der gewichteten Wirkstärken /Summe der Gewichtungswerte
Dexlansoprazol (neu)	90	2	45

Preis- und Produktstand: 01.07.2014 / Verordnungen: 2013

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Gruppe 1

Protonenpumpenhemmer

gemeinsames Anwendungsgebiet: Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag		Applikationsfaktor (APF)	Applikationsfaktor (APF)
		(BfArM-Muster-/Referenztext)	(Fachinformation)		
Dexlansoprazol (neu)	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1	}	1
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
Esomeprazol	Eradikation Helicobacter pylori *			}	1
	NSAR (Ulcera Prophylaxe)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	NSAR (Ulcera Therapie)	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Ulcus duodeni/ ventriculi Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1		
	Zollinger-Ellison-Syndrom	kein Muster-/Referenztext vorhanden	1,2		

* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur in Kombination mit Antibiotika als Kurzzeittherapie erfolgt

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Gruppe 1

Protonenpumpenhemmer

gemeinsames Anwendungsgebiet: Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Lansoprazol	Eradikation <i>Helicobacter pylori</i> *	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	}
	NSAR (Ulcera Prophylaxe)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	NSAR (Ulcera Therapie)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Zollinger-Ellison-Syndrom	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1,2	

* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur in Kombination mit Antibiotika als Kurzzeittherapie erfolgt

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Gruppe 1

Protonenpumpenhemmer

gemeinsames Anwendungsgebiet: Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Omeprazol	Eradikation Helicobacter pylori *				
	NSAR (Ulcera Prophylaxe)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	}
	NSAR (Ulcera Therapie)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Zollinger-Ellison-Syndrom	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1,2	

* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur in Kombination mit Antibiotika als Kurzzeittherapie erfolgt

Tabelle: Ermittlung des Applikationsfaktors

Gruppe 1

Protonenpumpenhemmer

gemeinsames Anwendungsgebiet: Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie

singuläres Anwendungsgebiet: kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet: kein

Wirkstoff	Indikationsbereiche	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfaktor (APF) (BfArM-Muster-/Referenztext)	Applikationsfrequenz (APFR) pro Tag (Fachinformation)	Applikationsfaktor (APF) (Fachinformation)
Pantoprazol	Eradikation Helicobacter pylori *	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	}
	NSAR (Ulcera Prophylaxe)	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1 oder 1,2	
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1 oder 1,2	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1,2	
Zollinger-Ellison-Syndrom	kein Muster-/Referenztext vorhanden				
Rabeprazol	Eradikation Helicobacter pylori *	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	}
	Refluxkrankheit	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Prophylaxe	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Refluxösophagitis Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1	
	Zollinger-Ellison-Syndrom	kein Muster-/Referenztext vorhanden		1,2	

* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur in Kombination mit Antibiotika als Kurzzeittherapie erfolgt

Vergleichsgröße nach § 1 der Anlage I zum 4. Kapitel der Verfo des G-BA

Festbetragsstufe 2

Festbetragsgruppe:

Protonenpumpenhemmer

Gruppe 1

Wirkstoffe	Vergleichsgröße
Dexlansoprazol (neu)	45
Esomeprazol Esomeprazol Magnesium-Salze	31,1
Lansoprazol	24,1
Omeprazol Omeprazol Magnesium-Salze	25,1
Pantoprazol Pantoprazol Natrium-Salze	30,9
Rabeprazol Rabeprazol Natrium-Salze	15,4

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen
verschreibungspflichtig
Hartkapseln / Kapseln mit magensaftresistentem Granulat,
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung, Kapseln,
magensaftresistente Hartkapseln / Kapseln / Tabletten,
magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer
Suspension zum Einnehmen *

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der zum Preis-/Produktstand aktuellen Liste der "Standard Terms" der Europäischen Arzneibuchkommission (EDQM = European Directorate for the Quality of Medicines), veröffentlicht im Internet unter: <http://www.edqm.eu/StandardTerms/indexSt.php>.

Tabelle: Anwendungsgebiete**Festbetragsgruppe: Protonenpumpenhemmer****Gruppe 1****gemeinsames Anwendungsgebiet:**

Refluxkrankheit, Refluxösophagitis Prophylaxe, Refluxösophagitis Therapie

singuläres Anwendungsgebiet:

kein

Präparat im singulären Anwendungsgebiet:

kein

Wirkstoff	Eradikation Helicobacter pylori *	Refluxkrankheit	Refluxösophagitis Prophylaxe	Refluxösophagitis Therapie	Ulcus duodeni/ ventriculi Therapie	Zollinger- Ellison- Syndrom	NSAR (Ulcera Prophylaxe)	NSAR (Ulcera Therapie)	Ulcus duodeni/ ventriculi Prophylaxe
Dexlansoprazol (neu)		x	x	x					
Esomeprazol	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Lansoprazol	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Omeprazol	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pantoprazol	x	x	x	x	x	x	x	x	
Rabeprazol	x	x	x	x	x	x			

* wird bei der APF-Ermittlung nicht berücksichtigt, da die Anwendung nur in Kombination mit Antibiotika als Kurzzeittherapie erfolgt

Festbetragslinien, Festsetzung zum 01.07.2014

Stand 01.07.2014

Protonenpumpenhemmer

Gruppe: 1

Faktor: 0,7

verschreibungspflichtig

orale, abgeteilte Darreichungsformen

Hartkapseln / Kapseln mit magensaftresistentem Granulat, Kapseln, magensaftresistente Hartkapseln / Kapseln / Tabletten, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

<u>Einzelwirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Esomeprazol Esomeprazol Magnesium-Salze	EMZL	31,1
Lansoprazol	LNZL	24,1
Omeprazol Omeprazol Magnesium-Salze	OMZL	25,1
Pantoprazol Pantoprazol Natrium-Salze	PNZL	30,9
Rabeprazol Rabeprazol Natrium-Salze	RBZL	15,4

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,3	28	12,91	12,32
0,4	7	11,39	11,27
0,4	14	11,94	11,66
0,4	15	12,04	11,72
0,4	28	13,26	12,57
0,4	30	13,45	12,71
0,4	49	15,51	14,16
0,4	50	15,62	14,23
0,4	56	16,31	14,71
0,4	60	16,79	15,05
0,4	90	20,59	17,71
0,4	98	21,65	18,45
0,4	100	21,92	18,65
0,6	7	11,50	11,35
0,6	14	12,20	11,83

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
0,6	15	12,29	11,90
0,6	24	13,35	12,64
0,6	28	13,84	12,98
0,6	30	14,10	13,15
0,6	48	16,55	14,89
0,6	49	16,68	14,98
0,6	50	16,83	15,07
0,6	56	17,72	15,70
0,6	60	18,30	16,11
0,6	90	23,09	19,46
0,6	98	24,42	20,38
0,6	100	24,76	20,63
0,8	7	11,60	11,41
0,8	14	12,42	11,98
0,8	15	12,54	12,08
0,8	22	13,47	12,72
0,8	28	14,34	13,34
0,8	30	14,65	13,54
0,8	49	17,71	15,70
0,8	50	17,87	15,82
0,8	56	18,92	16,54
0,8	60	19,62	17,03
0,8	90	25,24	20,97
0,8	98	26,82	22,07
0,8	100	27,22	22,35
1,2	7	11,75	11,51
1,2	14	12,77	12,23
1,2	28	15,22	13,95
1,2	56	20,98	17,97
1,2	98	30,95	24,95
1,2	100	31,45	25,31
1,3	7	11,78	11,53
1,3	14	12,88	12,29

Wirkstärken- vergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag*	Zuzahlungs- freistellungs- grenzen*
1,3	15	13,03	12,42
1,3	24	14,65	13,54
1,3	28	15,42	14,10
1,3	30	15,82	14,35
1,3	48	19,64	17,04
1,3	49	19,85	17,18
1,3	50	20,08	17,35
1,3	56	21,44	18,30
1,3	60	22,37	18,97
1,3	90	29,80	24,16
1,3	98	31,88	25,61
1,3	100	32,42	25,99
1,6	7	11,88	11,63
1,6	14	13,10	12,48
1,6	15	13,30	12,60
1,6	22	14,68	13,57
1,6	28	15,97	14,49
1,6	30	16,42	14,78
1,6	49	20,97	17,96
1,6	50	21,21	18,15
1,6	56	22,75	19,23
1,6	60	23,80	19,96
1,6	90	32,17	25,81
1,6	98	34,52	27,45
1,6	100	35,11	27,87

*Ebene: Apothekenverkaufspreise mit MwSt. gemäß der Arzneimittelpreisverordnung in der ab 01.08.2013 geltenden Fassung

PZN	Artikelname	Menge	DRF	Anbieter	NG	Taxe-EK	Taxe-VK	FB
10358180	DEXILANT 30 mg Hartkaps.m.verä...	14	HVW	Takeda	+	29,58	46,39	--
10358197	DEXILANT 30 mg Hartkaps m.verä...	28	HVW	Takeda	-	58,46	81,78	--
10358205	DEXILANT 60 mg Hartkaps.m.verä...	14	HVW	Takeda	+	33,19	50,81	--
10358211	DEXILANT 60 mg Hartkaps.m.verä...	28	HVW	Takeda	+	65,68	90,63	--

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Dexlant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DEXLANT 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

DEXLANT 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 30 mg Dexlansoprazol.

Jede Kapsel enthält 60 mg Dexlansoprazol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede 30 mg Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 88 mg Saccharose.

Jede 60 mg Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 78 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Jede 30 mg Kapsel (Größe 3) ist opak mit einem blauen Oberteil (mit Aufdruck „TAP“) und einem grauen Unterteil (mit Aufdruck „30“).

Jede 60 mg Kapsel (Größe 2) ist opak mit einem blauen Oberteil (mit Aufdruck „TAP“) und einem grauen Unterteil (mit dem Aufdruck „60“).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

DEXLANT ist bei Erwachsenen indiziert für:

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Erhaltungstherapie bei abgeheilter erosiver Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen
- Kurzzeitige Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei symptomatischer nicht-erosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

– Behandlung der erosiven Refluxösophagitis.
Die empfohlene Dosis beträgt 60 mg einmal täglich über 4 Wochen. Bei Patienten, die innerhalb dieses Zeitraums nicht vollständig geheilt sind, kann die Behandlung mit der gleichen Dosis für weitere vier Wochen fortgesetzt werden.

– Erhaltungstherapie bei abgeheilter erosiver Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen.
Die empfohlene Dosis bei Patienten, die eine verlängerte Unterbrechung der Säureproduktion benötigen, beträgt 30 mg einmal täglich für bis zu 6 Monate.

– Symptomatische nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD).
Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal täglich für bis zu 4 Wochen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten

Aufgrund der reduzierten Elimination von Dexlansoprazol bei älteren Patienten kann

eine individuelle Dosisanpassung erforderlich sein. Eine Tagesdosis von 60 mg sollte bei älteren Patienten, außer bei zwingenden klinischen Indikationen, nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollten regelmäßig überwacht werden und eine mehrfache Tagesdosis von 30 mg sollte in Betracht gezogen werden. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), bei diesen Patienten wird die Verwendung von Dexlansoprazol nicht empfohlen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von DEXLANT bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Kapseln sollten als Ganzes mit Flüssigkeit eingenommen werden. Sie können zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die Kapseln können auch geöffnet und das Granulat zur Vereinfachung der Einnahme mit einem Löffel Apfelsaft vermischt werden. Nach Zubereitung des Gemisches sollte das Arzneimittel sofort verbraucht werden.

Das Granulat sollte nicht zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Dexlansoprazol sollte nicht zusammen mit Atazanavir oder Nelfinavir verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei der Behandlung mit DEXLANT sollte die Möglichkeit eines bösartigen Magen tumors ausgeschlossen werden, da Dexlansoprazol die Symptome maskieren und die Diagnose verzögern kann.

Dexlansoprazol sollte bei Patienten mit einer mittelgradigen Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Dexlansoprazol bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Eine aufgrund von Protonenpumpenhemmern (proton pump inhibitors, PPIs) wie Dexlansoprazol oder durch andere Einflüsse verursachte verminderte Acidität des Magens führt im Magen zu erhöhten Keimzahlen der Gärharnweiser im Gastrointestinaltrakt nachweisbaren Bakterien. Die Be-

handlung mit PPIs kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen mit zum Beispiel *Salmonellen*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* führen.

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

Über Fälle von schwerer Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens 3 Monate, und in den meisten Fällen für 1 Jahr, mit Protonenpumpenhemmern wie Dexlansoprazol behandelt wurden. Schwere Hypomagnesiämie kann zu Symptomen wie Müdigkeit, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien führen, die anfangs schleichend beginnen und daher übersehen werden könnten. Nach einer Magnesiumersatztherapie und dem Abbruch der Behandlung mit dem Protonenpumpenhemmer besserte sich die Hypomagnesiämie bei den meisten der betroffenen Patienten. Bei Patienten unter voraussichtlicher Langzeittherapie oder gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern mit Digoxin, oder Arzneimittel, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt die Untersuchung des Magnesiumspiegels vor Beginn und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung in Erwägung ziehen.

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

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

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit PPIs wurden bei einigen Patienten erhöhte Methotrexat-Spiegel berichtet. Bei Verabreichung von hochdosiertem Methotrexat kann ein vorübergehendes Absetzen von Dexlansoprazol erforderlich werden.

DEXLANT enthält Sucrose, Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten DEXLANT nicht einnehmen.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dexlant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



4.3 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Dexlansoprazol

Es hat sich gezeigt, dass CYP2C19 und CYP3A4 an der Metabolisierung von Dexlansoprazol beteiligt sind.

Arzneimittel, die CYP2C19 hemmen
Inhibitoren von CYP2C19 (z.B. Fluvoxamin) erhöhen wahrscheinlich die systemische Exposition von Dexlansoprazol.

Arzneimittel, die CYP2C19 und CYP3A4 induzieren

Enzyminduktoren von CYP2C19 und CYP3A4 wie Rifampicin und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) können die Plasmakonzentration von Dexlansoprazol verringern.

Andere

Sucralat/Antazida

Sucralat/Antazida können die Bioverfügbarkeit von Dexlansoprazol reduzieren. Daher sollte Dexlansoprazol frühestens eine Stunde nach der Einnahme dieser Wirkstoffe eingenommen werden.

Wirkungen von Dexlansoprazol auf andere Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Dexlansoprazol kann die Resorption von Wirkstoffen beeinträchtigen, bei denen der pH-Wert im Magen entscheidend für die Bioverfügbarkeit ist.

Atazanvir und Nelfinavir

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Lansoprazol (einmal täglich 60 mg) mit 400 mg Atazanvir bei gesunden Probanden zu einer erheblichen Reduktion der Atazanvir-Verfügbarkeit (ungefähr 90% Reduktion von AUC und C_{max}) führte. Eine ähnliche Wirkung ist mit Dexlansoprazol zu erwarten. Dexlansoprazol sollte nicht zusammen mit Atazanvir verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (einmal täglich 40 mg) und zweimal täglich 1.250 mg Nelfinavir bei gesunden Probanden zu einer signifikanten Reduktion der Exposition von Nelfinavir führte (ungefähr 38% Reduktion in AUC und 37% Reduktion in C_{max}). Obwohl Interaktionsstudien mit Dexlansoprazol nicht durchgeführt wurden, kann eine Reduktion von AUC und C_{max} von Nelfinavir mit Dexlansoprazol erwartet werden. Aus diesem Grund sollte Dexlansoprazol nicht zusammen mit Nelfinavir gegeben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ketoconazol, Itraconazol und Eriofinib

Die Resorption von Ketoconazol, Itraconazol und Eriofinib aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Magenflüssigkeit vermindert. Die Gabe von Dexlansoprazol kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Ketoconazol, Itraconazol und Eriofinib führen. Daher sollte die kombinierte Gabe mit Dexlansoprazol vermieden werden.

Digoxin

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

Arzneimittel, die über P450-Enzyme metabolisiert werden

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass DEX-LANT wahrscheinlich die CYP Isoformen 1A1, 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1 oder 3A4 nicht inhibiert. Deshalb werden keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die durch diese CYP-Enzyme metabolisiert werden, erwartet. Ferner zeigten *in vivo* Studien, dass DEX-LANT keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichten Phenytoin (CYP2C9-Substrat) oder Theophyllin (CYP1A2-Substrat) hatte. Die CYP1A2-Genotypen der Teilnehmer in der Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie mit Theophyllin wurden nicht bestimmt. Obwohl In-vitro-Studien zeigten, dass DEX-LANT das Potenzial besitzt, CYP2C19 zu hemmen, zeigte eine *in vivo* Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie bei schnellen und intermediären CYP2C19-Metabolisierern, dass DEX-LANT die Pharmakokinetik von Desmapram (CYP2C19-Substrat) nicht beeinflusst.

Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung von Dexlansoprazol kann die Plasmakonzentration von Tacrolimus (einem Substrat von CYP3A und P-Glycoprotein [P-gp]) erhöhen, vor allem bei transplantierten Patienten, die intermediäre oder langsame CYP2C19-Metabolisierer sind. Es wird empfohlen, bei Beginn oder Beendigung einer gleichzeitigen Anwendung von Dexlansoprazol die Tacrolimus-Plasmakonzentrationen zu kontrollieren.

Warfarin

In einer Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Warfarin und DEX-LANT zu keinen wesentlichen Unterschieden in der Pharmakokinetik von Warfarin oder der INR (International Normalized Ratio) im Vergleich zur Verabreichung von Warfarin zusammen mit Placebo. Allerdings gab es Berichte über eine erhöhte INR und Prothrombinzeit bei Patienten, die PPIs und Warfarin gleichzeitig erhalten. Patienten, die mit PPIs und Warfarin gleichzeitig behandelt werden, müssen möglicherweise auf Erhöhungen der INR und Prothrombinzeit überwacht werden.

Clopidogrel

Eine Studie hat gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Dexlansoprazol (60 mg einmal täglich) und Clopidogrel 75 mg bei gesunden Probanden zu einer Verringerung der Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel (ca. 9% Verringerung der AUC und 27%ige Abnahme der C_{max}) führte. Die gleichzeitige Verabreichung von Dexlansoprazol hatte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Pharmakodynamik von Clopidogrel. Wenn es mit einer zugelassenen Dosis von DEX-

LANT verabreicht wird, ist keine Dosisanpassung von Clopidogrel erforderlich.

Methotrexat

Feldberichte, veröffentlichte populationspharmakokinetische Studien und retrospektive Analysen deuten darauf hin, dass die gleichzeitige Verabreichung von PPIs und Methotrexat (vor allem bei hoher Dosierung, siehe Fachinformation Methotrexat) die Serumspiegel von Methotrexat bzw. seines Metaboliten Hydroxymethotrexat erhöhen und verlängern kann. Es wurden jedoch keine formalen Wechselwirkungsstudien mit hochdosierte Methotrexat und PPIs durchgeführt.

Arzneimittel, die von P-Glycoprotein transportiert werden

Bei Lansoprazol wurde beobachtet, dass es *in vitro* das Transportprotein P-Glycoprotein (P-gp) inhibiert. Ähnliche Effekte sind mit Dexlansoprazol zu erwarten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt.

Andere

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Dexlansoprazol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionsstörung (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtgründen soll eine Anwendung von DEX-LANT während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Dexlansoprazol in die Muttermilch übergeht. In tierexperimentellen Studien wurde ein Ausscheiden von Lansoprazol in die Milch nachgewiesen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob die Stillzeit zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit DEX-LANT verzichtet werden soll/die Behandlung mit DEX-LANT zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien zeigten sich nach der Gabe von Lansoprazol keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit (siehe Abschnitt 5.3). Ähnliche Ergebnisse sind mit Dexlansoprazol zu erwarten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrsfähigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es können unerwünschte Arzneimittelreaktionen wie Schwindel, Vertigo, Sehstörungen und Schläfrigkeit auftreten (siehe

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



Dexlant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Abschnitt 4.5). Unter diesen Bedingungen kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein.

4.6 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von DEXLANT wurde bei Patienten in Dosierungen von 30, 60 und 90 mg in bis zu 1 Jahr dauernden klinischen Studien untersucht. Die mit der Behandlung mit DEXLANT verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer und traten mit einer vergleichbaren Gesamtranzienz wie mit Placebo oder Lansoprazol auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Durchfall, Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, Übelkeit, abdominale Beschwerden, Blähungen und Verstopfung. Die Inzidenz der Nebenwirkungen wies keinen Zusammenhang mit Geschlecht, Alter oder ethnischer Herkunft auf.

Tabelletsche Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung von DEXLANT (30 mg, 60 mg oder 90 mg) berichtet wurden, sind im Folgenden gemäß MedDRA-Terminologie nach Systemorganklassen und absoluter Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind definiert als: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($\geq 1/100.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Durchfall und Bauchschmerzen

In den klinischen Phase-3-Studien war die am häufigsten berichtete Nebenwirkung Durchfall (ohne infektiöse Durchfälle), von denen die meisten nicht schwerwiegend verliefen. Insgesamt traten nur wenige Probanden (2,4 %) die Behandlung wegen Nebenwirkungen der Behandlung mit Dexlansoprazol vorzeitig ab. Die häufigsten ($\geq 0,5\%$) Nebenwirkungen, die zu einem vorzeitigen Abbruch führten, waren Durchfall, Magen-Darm- und Bauchschmerzen. Das erste Auftreten von Durchfall und Bauchschmerzen war unabhängig von der Dauer der Exposition, und die meisten dieser Ereignisse waren mild bis mäßig im Schweregrad. Für die Häufigkeit dieser Ereignisse ließen sich keine offensichtlichen dosisabhängigen Trends für die unterschiedlichen Dexlansoprazol-Dosen beobachten.

Überempfindlichkeit

Nach der Zulassung wurden Fälle von schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet. Überempfindlichkeitsreaktionen wurden häufiger bei Frauen (74 %) berichtet. Die Mehrheit der schweren Fälle wurde mit Steroiden und/oder Antihistaminika und Absetzen des Arzneimittels behandelt. Bei einigen Patienten wurden schwere Reaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxische epidermale Nekrolyse (TEN) berichtet.

Hämolytische Anämie

Es gibt nur wenige Berichte aus der Anwendungsbeobachtung über ernsthafte Fälle von hämolytischer Anämie nach einer etwa vier bis sieben Monate dauernden Therapie mit Dexlansoprazol 60 mg.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kinzig-Allee 3, D-68176 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Auswirkungen einer Überdosierung von Dexlansoprazol sind beim Menschen nicht bekannt (obwohl die akute Toxizität wahrscheinlich gering ist). Folglich können daher keine Hinweise zur Behandlung gegeben werden.

Es gab keine Berichte über erhebliche Überdosierungen mit DEXLANT. Mehrere Dosen von DEXLANT 120 mg und eine Einzeldosis von DEXLANT 300 mg führten nicht zum Tod oder zu anderen schweren Nebenwirkungen, im Zusammenhang mit der Dosis von DEXLANT 60 mg zweimal täglich wurden schwere Fälle von Bluthochdruck als Nebenwirkungen berichtet. Bei der Verabreichung von DEXLANT 60 mg zweimal täglich beobachtete, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen Hitzewallungen, Blüternagelrose, oropharyngeale Schmerzen und Gewichtsverlust.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollte der Patient überwacht werden. Dexlansoprazol wird durch Hämodialyse nicht wesentlich eliminiert. Falls erforderlich, werden Magenentleerung, Aktivkohle und eine symptomatische Therapie empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer, ATC-Codes: A02BC06

Wirkmechanismus

Dexlansoprazol ist das R-Enantiomer von Lansoprazol. Es ist ein im Magen wirkender Protonenpumpenhemmer. Es inhibiert die terminale Phase der Magensaureproduktion, 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 Magensauresekretion aus. Dexlansoprazol wird in den Parietalzellen angereichert und in deren saurer Umgebung aktiviert, worauf es mit der Sulfhydryl-Gruppe der H⁺K⁺-ATPase reagiert, was zu einer Inhibition der Enzymaktivität führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antileukotrische Aktivität

Die antileukotrische Aktivität von DEXLANT wurde an gesunden Probanden untersucht, die für fünf Tage Dexlansoprazol 60 mg oder Lansoprazol 30 mg einmal täglich erhielten. Der durchschnittliche pH-Wert im Magen betrug 4,55 für DEXLANT und 4,13 für Lansoprazol. Die durchschnittliche Zeitspanne eines Tages, an dem der pH-Wert im Magen über 4 lag, betrug 71 % (17 Stunden) mit DEXLANT und 90 % (14 Stunden) mit Lansoprazol.

Wirkung auf den Serum-Gastrin-Spiegel

Die Wirkung von Serum-Gastrin-Konzentrationen wurde bei Patienten in bis zu 12 Monate dauernden klinischen Studien untersucht. Die mittleren Nüchtern-Gastrin-Konzentrationen nahmen während der Behandlung mit DEXLANT 30 mg und 60 mg-Dosen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu. Bei Patienten, die länger als 6 Monate behandelt wurden, nahmen die mittleren Serumgastrinpiegel etwa während den ersten 3 Monaten der Behandlung zu und waren für die Restdauer der Behandlung stabil. Nach Beendigung der Behandlung gingen die mittleren Serumgastrinpiegel innerhalb eines Monats wieder auf die Werte vor der Behandlung zurück.

Enterochromaffin-ähnliche Zellen (ECL)-Effekte

Bei Magen-Biopsien von Patienten, die bis zu 12 Monate mit DEXLANT 30 mg, 60 mg oder 90 mg behandelt wurden, gab es keine Berichte von ECL-Hyperplasien.

Auswirkungen auf die kardiale Repolarisation

Es wurde eine Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob DEXLANT bei gesunden erwachsenen Probanden das QT/QTc-Intervall verlängert. DEXLANT in Dosen von 60 mg oder 90 mg verzögert die kardiale Repolarisation im Vergleich zu Placebo nicht. Die Postmarktkontrolle (Moxifloxacin) verursachte im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant längere mittlere maximale und zeitlich gemittelte QT/QTc-Intervalle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der erosiven Refluxösophagie

Es wurden zwei multizentrische, doppelblinde, aktiv kontrollierte, randomisierte, 8-wöchige Studien bei Patienten mit endoskopisch bestätigter erosiver Refluxösophagitis durchgeführt. Der Schweregrad der Erkrankung wurde nach der Los Angeles Klassifikation (Grad A-D) klassifiziert. Die Patienten wurden in eine der folgenden drei Behandlungsgruppen randomisiert: DEXLANT 60 mg täglich, DEXLANT 90 mg täglich oder Lansoprazol 30 mg täglich. Insgesamt wurden 4092 Patienten (84 % männliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 80 Jahren (medianes Alter 48 Jahre) in die Studie aufgenommen. Basierend auf der Los Angeles Klassifikation hatten vor der Behandlung 71 % der Patienten eine erosive Refluxösophagitis Grad A und B (mild) und 29 % der Patienten hatten eine erosive Refluxösophagitis Grad C und D (mittelschwer bis schwer).

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dexlant® 30 mg/60 mg
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Autoimmunhämolytische Anämie ^{1,2} Idiopatische thrombozytopenische Purpura ²
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion ² Überempfindlichkeit ^{1,2} Stevens-Johnson-Syndrom ² Toxische epidermale Nekrolyse ² Anaphylaktischer Schock ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hypomagnesiämie ² (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (4.4))
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Fraktur von Hüfte, Handgelenk oder Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Depression	Alkoholische Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Geschmacksveränderung	Krämpfe Parästhesie	
Augenerkrankungen			Sichtstörungen	Verschwommenes Sehen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	Schwerhörigkeit ²
Gefäßkrankungen		Hypertonie Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall ¹ Bauchschmerzen ¹ Übelkeit Abdominale Beschwerden Flatulenz Verstopfung	Erbrechen Trockener Mund	Candidose	
Leber- und Gallenerkrankungen		Auffällige Ergebnisse in Leberfunktions tests		Arzneimittel-induzierte Hepatitis ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Urtikaria Pruritus Hautausschlag		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Aerthie Veränderungen des Appetits		

¹ siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

² 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)

Nach der Analyse mit der Life-Table-Methode heilte DEXLANT 60 mg 82,3% bis 93,1% der Patienten im Vergleich zu 80,1% bis 81,5% für Lansoprazol 30 mg nach 8 Behandlungswochen (primär). Die Nicht-Unterlegenheit wurde in beiden Studien bestätigt. Log-Rank-Tests ergeben keine statistische Überlegenheit.

Nach 4 Wochen Behandlung (sekundär) betragen die Heilungsraten nach der Life-Table-Methode 77,0% bis 80,1% versus 76,5% bis 77,0% für Lansoprazol 30 mg.

Die Life-Table-Heilungsraten in Woche 8 bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer erosiver Refluxösophagitis (sekundär) betragen in der ersten Studie 88,9% und 74,5% für DEXLANT 60 mg bzw. Lansoprazol 30 mg. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,011$). In der zweiten Studie betragen die Life-Table-Heilungsraten

in Woche 8 87,6% und 87,7% für DEXLANT 60 mg bzw. Lansoprazol 30 mg und unterscheiden sich nicht statistisch signifikant.

DEXLANT 90 mg wurde untersucht und zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen über DEXLANT 60 mg.

Erhaltungstherapie bei abgeheilter erosiver Refluxösophagitis

Bei Patienten, die eine Studie zu erosiver Refluxösophagitis erfolgreich abgeschlossen hatten, und bei denen eine endoskopisch bestätigte geheilte erosive Refluxösophagitis vorlag, wurde eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte Studie durchgeführt. Es wurde die Aufrechterhaltung der Heilung und Linderung der Symptome über einen Zeitraum von sechs Monaten mit DEXLANT 60 mg oder 80 mg einmal täglich im Vergleich zu

Placebo untersucht. Insgesamt wurden 445 Patienten (52% weibliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 85 Jahren (medianes Alter 49 Jahre) in die Studie aufgenommen.

Nach der Analyse mit der Life-Table-Methode blieben unter DEXLANT 90 mg und 80 mg nach 6 Monaten statistisch signifikant mehr Teilnehmer von ihrer erosiven Refluxösophagitis (74,9% bzw. 82,5%) geheilt als unter Placebo (27,2%) ($p < 0,00001$).

Von den Patienten mit erosiver Refluxösophagitis von höherem Schweregrad (Grad C oder D) vor der Heilung blieben nach der Life-Table-Methode unter DEXLANT 50 mg und 60 mg auch statistisch signifikant mehr nach 6 Monaten geheilt als unter Placebo.

Unter DEXLANT 30 mg und 60 mg erlöhren während des Studien-Behandlungs-



**Dexlant® 30 mg/60 mg
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

zeitraums statistisch signifikant mehr Patienten ($p < 0,00001$) Linderung von Sodbrennen. Die medianen Prozentsätze an Tagen, die 24 Stunden frei von Sodbrennen erlebt wurden, waren 85,1%, 80,9% bzw. 28,6% für DEXLANT 30 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die medianen Prozentsätze an Nächten ohne Sodbrennen, waren 88,9%, 86,2% bzw. 71,7% für DEXLANT 30 mg, 60 mg bzw. Placebo.

In einer zweiten Studie ($n = 461$) mit DEXLANT 60 mg und 90 mg im Vergleich zu Placebo zeigte DEXLANT 60 mg ähnliche Ergebnisse wie in der ersten Studie bei der Aufrechterhaltung der Heilung der erosive Refluxösophagitis und der Linderung von Sodbrennen. DEXLANT 60 mg zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gegenüber DEXLANT 60 mg.

Symptomatische nicht-erosive GERD
Bei Patienten mit der Diagnose einer symptomatischen GERD, die primär anhand der vorhandenen Symptome gestellt wurde, wurde eine multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, 4-wöchige Studie durchgeführt. Diese Patienten, die Sodbrennen als ihr primäres Symptom angegeben hatten, hatten Sodbrennen 5 Monate oder länger, mindestens 4 von 7 Tagen unmittelbar vor der Randomisierung und keine endoskopisch bestätigten Erosionen in der Speiseröhre. Jedoch wurden Patienten mit nicht durch akute bedingten Symptomen aufgrund dieser Einschlusskriterien nicht ausgeschlossen. Die Patienten wurden in eine der folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: DEXLANT 30 mg täglich, 60 mg täglich oder Placebo. Insgesamt wurden 947 Patienten (71% weibliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 88 Jahren (medianes Alter 48 Jahre) in die Studie aufgenommen.

DEXLANT 30 mg führte zu einem statistisch signifikanten Prozentsatz von Tagen, die 24 Stunden frei von Sodbrennen erlebt wurden, und Nächten ohne Sodbrennen (84,9% bzw. 80,8%) im Vergleich zu Placebo (18,6% bzw. 51,7%), wie sich anhand der Tagebucheinträge über 4 Wochen belegen ließ. Im Rahmen einer vierwöchigen Behandlung erlebte ein höherer Prozentsatz der Patienten, die DEXLANT 30 mg erhielten, Tage, die 24 Stunden frei von Sodbrennen waren als unter Placebo. DEXLANT 60 mg wurde untersucht und zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gegenüber DEXLANT 30 mg.

Es wurde eine zweite multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, 4-wöchige Studie bei Patienten mit nicht-erosivem Sodbrennen und an mindestens 3 von 7 Nächten unmittelbar vor der Randomisierung durch GERD verursachten Schlafstörungen durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert täglich DEXLANT 30 mg oder Placebo. Insgesamt wurden 305 Patienten (83,9% weibliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 88 Jahren (medianes Alter 45 Jahre) in die Studie aufgenommen. DEXLANT 30 mg führte zu einem statistisch signifikanten Prozentsatz von Nächten ohne Sodbrennen (73,1%) im Vergleich zu Placebo (35,7%), wie sich an-

hand der Tagebucheinträge über 4 Wochen belegen ließ.

Es wurde eine dritte multizentrische, einfach verblindete Studie mit 178 Patienten mit symptomatischer GERD in der Vorgeschichte durchgeführt. Patienten, deren Symptome während einer Run-In-Phase während der Einnahme eines anderen Protonenpumpenhemmers (PPI) als DEXLANT zweimal täglich gut kontrolliert waren, erhielten 8 Wochen lang verblindet DEXLANT 30 mg (morgens) und Placebo (abends). Gut kontrolliert wurde definiert als durchschnittlich ≤ 1 Episode von Sodbrennen pro Woche während der letzten 4 Wochen, sowohl in der 8-wöchigen Run-In-Phase als auch in der Behandlungsphase. Insgesamt wurden 142 Patienten in die Analyse einbezogen. Das Alter reichte von 22 bis 90 Jahren (medianes Alter 58 Jahre) mit 56% weiblichen Teilnehmern. Nach der Umstellung der Behandlung von zweimal täglich PPI auf einmal täglich DEXLANT 30 mg blieb das Sodbrennen bei 88% der Patienten gut kontrolliert.

3.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Formulierung von DEXLANT, bei der eine zweifach retardierte Technologie verwendet wird, führt zu einem Konzentrations-Zeit-Profil von Dexlansoprazol mit zwei unterschiedlichen Spitzen, die erste Spitze tritt 1–2 Stunden nach der Verabreichung auf, gefolgt von einer zweiten Spitze innerhalb 4 bis 5 Stunden.

Resorption
Nach oraler Gabe von DEXLANT 30 mg oder 60 mg bei gesunden Probanden nahmen die mittleren C_{max} und AUC-Werte von Dexlansoprazol etwa proportional zur Dosis zu. Die maximalen Plasmaspiegel werden innerhalb von 4 bis 6 Stunden erreicht.

Verteilung
Die Plasmaproteinbindung von Dexlansoprazol betrug bei gesunden Probanden 88,1% bis 88,8% und zeigte bei Konzentrationen von 0,01 bis 20 µg pro ml keine Konzentrationsabhängigkeit. Bei symptomatischen GERD-Patienten betrug das scheinbare Verteilungsvolumen nach mehreren Dosen 40,3 Liter.

Biotransformation
Dexlansoprazol unterliegt einem ausgeprägten Lebermetabolismus durch Oxidation, Reduktion und nachfolgender Bildung von Sulfid-, Glucuronid- und Glutathion-Konjugaten hin zu inaktiven Metaboliten. Durch das Cytochrom-P450-Enzym-System (CYP) einschließlich einer Hydroxylierung hauptsächlich durch CYP2C19 und Oxidation zum Sulfon durch CYP3A4 entstehen oxidative Metabolite. CYP2C19 ist ein polymorphes Leberenzym, von dem es bei der Metabolisierung von CYP2C19 Substraten drei Phänotypen gibt: schnelle Metabolisierer ($*/1*$), intermediäre Metabolisierer ($*/Mutant*$) und langsame Metabolisierer ($Mutant/Mutant$). Die systemische Exposition von Dexlansoprazol ist in der Regel bei intermediären Metabolisierern und langsamen Metabolisierern höher. Unabhängig vom CYP2C19-Metabolisierungstypus ist Dexlansoprazol die wich-

tigste zirkulierende Komponente im Plasma. Bei intermediären und schnellen CYP2C19-Metabolisierern sind die Plasma-Hauptmetabolite 5-Hydroxy-Dexlansoprazol und sein Glucuronidkonjugat, während bei langsamen CYP2C19-Metabolisierern Dexlansoprazol-Sulfon der vorherrschende Plasmetabolit ist.

Elimination
Nach der Verabreichung von DEXLANT wird kein unverändertes Dexlansoprazol im Urin ausgeschieden. Nach der Verabreichung von [^{14}C]-Dexlansoprazol bei gesunden männlichen Probanden wurden ca. 50,7% der verabreichten Radioaktivität im Urin und 47,8% mit den Fäzes ausgeschieden. Die scheinbare Clearance bei gesunden Probanden betrug 11,4–11,6 l/h nach 5-tägiger einmal täglicher Verabreichung von 30 bzw. 60 mg.

Linearität/Nicht-Linearität
Nach einmaliger und mehrfacher täglicher Verabreichung von Dexlansoprazol Dosen von 30 bis 120 mg an gesunde Probanden stiegen die Dexlansoprazol- C_{max} und AUC-Werte über den gesamten Dosisbereich ca. proportional zur Dosis an. Die Pharmakokinetik von Dexlansoprazol war sowohl dosis- als auch zeitanhängig, mit einer geschätzten terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 1 bis 2 Stunden. Daher wurde nach einmal täglicher Verabreichung von Dexlansoprazol nur eine geringe oder keine Akkumulation des Wirkstoffs beobachtet, wie durch die vergleichbaren C_{max} und AUC-Werte nach einzelnen und mehrfachen Dosen einmal täglich im Steady-State nachgewiesen wurde.

Einfluss von Nahrung
DEXLANT kann unabhängig von den Mahlzeiten oder dem Zeitpunkt der Mahlzeiten eingenommen werden. In Studien zu den Auswirkungen einer Nahrungsaufnahme an gesunden Probanden, die DEXLANT unter verschiedenen Nahrungsaufnahme-Szenarien erhielten, stieg die C_{max} von 12% auf 55% und die AUC von 8% auf 37% im Vergleich zum nüchternen Zustand. Es wurden jedoch keine relevanten Unterschiede im Hinblick auf den pH-Wert im Magen beobachtet. Eine weitere Studie zeigte, dass die Verabreichung von DEXLANT 60 mg vor dem Verzehr des Frühstückes, Mittagessens, Abendessens oder eines Snacks am Abend keinen Einfluss auf die Dexlansoprazol-Exposition oder einen klinisch relevanten Effekt auf die 24-Stunden-pH-Werte im Magen hatte.

Besondere Patientengruppen
Ältere Patienten
In einer Studie an männlichen und weiblichen gesunden Probanden, die eine einzelne orale Dosis von DEXLANT 60 mg erhielten, war die terminale Eliminationshalbwertszeit von Dexlansoprazol bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden statistisch signifikant länger (2,28 bzw. 1,5 Stunden). Darüber hinaus zeigte Dexlansoprazol bei älteren Probanden eine höhere systemische Exposition (AUC) (84,6% höher) im Vergleich zu jüngeren Probanden. Diese Unterschiede waren nicht klinisch relevant. Eine Tagesdosis von 60 mg sollte bei älteren Patienten außer bei

November 2013 1107100359

020190-0004

5

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

Dexlant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



zwingenden klinischen Indikationen nicht überschnitten werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Dexlansoprazol wird weitgehend in der Leber zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, und nach einer oralen Dosis von Dexlansoprazol lässt sich im Urin der ursprüngliche Wirkstoff nicht mehr nachweisen. Daher ist nicht zu erwarten, dass die Pharmakodynamik von Dexlansoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beeinträchtigt wird, und es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie an Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion, die eine einzelne orale Dosis von DEXLANT 60 mg erhielten, war die Plasma-Exposition (AUC) von gebundenem und ungebundenem Dexlansoprazol in der Gruppe mit beeinträchtigter Leberfunktion ca. 2 mal höher als bei Teilnehmern mit normaler Leberfunktion. Dieser Unterschied in der Exposition wurde nicht durch eine unterschiedliche Proteinbindung zwischen den beiden Gruppen mit unterschiedlicher Leberfunktion verursacht. Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion ist keine Anpassung der DEXLANT-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion sollte DEXLANT 30 mg in Betracht gezogen werden. Es wurden keine Studien bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen durchgeführt, die Verwendung von Dexlansoprazol wird für diese Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Geschlecht

In einer Studie bei männlichen und weiblichen gesunden Probanden, die eine einzelne orale Dosis von DEXLANT 60 mg erhielten, fand sich bei Frauen eine höhere (42,8 %) systemische Exposition (AUC) als bei Männern. Eine Dosis-Anpassung aufgrund des Geschlechts ist nicht erforderlich.

8.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheit/Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Lansoprazol ist ein racemisches Gemisch von R- und S-Enantiomeren. Bei Menschen und Tieren ist die nach der Veresterung von Lansoprazol im Plasma zirkulierende Hauptkomponente Dexlansoprazol, das R-Enantiomer von Lansoprazol. Daher wurde das karcinogene Potenzial von Dexlansoprazol anhand der vorhandenen Studien zu Lansoprazol beurteilt.

In Studien zur Karzinogenität an Ratten führte Lansoprazol zu einer dosisabhängigen ECL-Zell-Hyperplasie im Magen und zu ECL-Zell-Karzinomen verbunden mit einer Hypergastrinämie aufgrund der Inhibition der Säuresekretion. Zudem wurden eine intestinale Metaplasie sowie Leydigzell-

Hyperplasie und benignes Leydigzell-Tumore in den Hoden beobachtet. Nach 18-monatiger Behandlung wurde eine Retinopathie beobachtet. Dies wurde nicht bei Affen, Hunden oder Mäusen beobachtet.

In Studien zur Karzinogenität an Mäusen entwickelte sich eine dosisabhängige ECL-Zell-Hyperplasie im Magen sowie Lebertumore und Adenome des Ristes teste.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist nicht bekannt.

Lansoprazol war im Ames-Test und *in vitro* im menschlichen Lymphozyten-Chromosomenaberrationstest positiv. Lansoprazol zeigte *ex vivo* bei Ratten-Hepatozyten im UDS (unscheduled DNA synthesis)-Test, im *in vivo* Maus-Mikrokern-Test oder beim Chromosomenaberrationstest an Knochenmarkszellen bei Ratten keine Genotoxizität.

Dexlansoprazol war im Ames-Test und im *in vitro* Chromosomenaberrationstest an Lungenzellen des chinesischen Hamsters positiv. Dexlansoprazol war im *in vivo* Maus-Mikrokern-Test negativ.

Eine Reproduktionsstudie an Keimlingen, die auf die Körperoberfläche bezogen, mit oralen Dosen Dexlansoprazol durchgeführt wurde, die bis zu ca. dem 8-Fachen der maximal empfohlenen Dexlansoprazol-Dosis (60 mg pro Tag) beim Menschen entsprachen, ergaben keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus durch Dexlansoprazol. Darüber hinaus ergaben Reproduktionsstudien bei schwangeren Ratten mit oral verabreichtem Lansoprazol in Dosen bis zum 40-Fachen der empfohlenen Lansoprazol-Dosis beim Menschen (bezogen auf die Körperoberfläche) und bei trächtigen Kaninchen mit oral verabreichtem Lansoprazol in Dosen bis zum 18-Fachen der empfohlenen Lansoprazol-Dosis beim Menschen (bezogen auf die Körperoberfläche) keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Fertilität oder eine Schädigung des Fötus aufgrund von Lansoprazol.

8. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

8.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselhülle:
hochdisperses Siliciumdioxid
Hyproloes (5,0–16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
Hypromellose
Hyproloes
Schwarze, basisches Magnesiumcarbonat
Methacrylat-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Disperston 30 % (Ph. Eur.)
Methacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
Methacrylat-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph. Eur.)
Macrogol 8000
Polysorbit 80
Sucrose
Zucker-Schmelze-Pellets (Sucrose, Maltodextrin)
Talkum
Titanioxyd (E171)
Triethylcitrat
Kapselhülle 30 mg
Carraegen (Ph. Eur.)
Titanioxyd (E171)

Kellumchlorid
gereinigtes Wasser
Indigocarmin (E132)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Hyromellose

Kapselhülle 60 mg
Carraegen (Ph. Eur.)
Titanioxyd (E171)
Kellumchlorid
Indigocarmin (E132)
gereinigtes Wasser
Hyromellose

Druckfarbe

Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)hydroxid-oxid (E172)
Indigocarmin (E132)
Carminblauweiche
Schieleok
Glycerolmonooleat

8.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

8.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

8.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

8.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DEXLANT 30 mg: PVC/PE/Polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Aluminium-Blistertopkapselungen mit 14 oder 28 Kapseln.

DEXLANT 60 mg: PVC/PE/Polychlorotrifluorethylen (PCTFE) – Aluminium-Blistertopkapselungen mit 14 oder 28 Kapseln.

8.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beauftragung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Langbjerg 1
DK-4000 Roskilde
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

DEXLANT 30 mg: 87102.00.00
DEXLANT 60 mg: 87183.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

18. November 2013

10. STAND DER INFORMATION

11/2013

027196-0204

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS



**Dexliant® 30 mg/60 mg
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung**

11. VERKAUFBEGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Str. 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 826 332 6
Fax: 0800 826 332 0
E-Mail: medinfo@takeda.de

1107100369

Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FeChInfo-Service

Melzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

November 2013 1107100369

020199-0004

7