



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Dexilant® 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung

Dexilant® 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 68 mg Saccharose.

Jede 60 mg Kapsel mit veränderter Wirkstofffreisetzung enthält 76 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 blauen Unterteil (mit dem Aufdruck „60“).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Dexilant ist bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren indiziert für:

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis.
- Erhaltungstherapie bei abgeheilten erosiven Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen.
- Kurzzeitige Behandlung von Sodbrennen und saurem Aufstoßen bei symptomatischer nichterosiver gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

– **Behandlung der erosiven Refluxösophagitis**

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren:

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 4 Wochen fortgesetzt werden.

– **Erhaltungstherapie bei abgeheilten erosiven Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen**

Erwachsene:

Die empfohlene Dosis bei Patienten, die eine verlängerte Unterdrückung der Säurebildung benötigen, beträgt 30 mg einmal täglich für bis zu 6 Monate.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren
Die empfohlene Dosis beträgt 30 mg einmal täglich. Aufgrund der aktuellen Datenlage kann kein bestimmter Behandlungszeitraum festgelegt werden. Die Entscheidung darüber sollte von einem Arzt individuell gefällt werden.

– **Symptomatische nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)**

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren:

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 maximale 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

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Behandlung der erosiven Refluxösophagitis

Die Dosierung von Dexilant bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren ist wie bei Erwachsenen.

Erhaltungstherapie bei abgeheilten erosiven Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen

Die Dosierung von Dexilant bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren ist wie bei Erwachsenen.

Symptomatische nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

Die Dosierung von Dexilant bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren ist wie bei Erwachsenen.

Kinder unter 12 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Dexilant bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Die Anwendung von Dexilant bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da klinische Daten nur begrenzt vorliegen (siehe Abschnitt 5.2) und die Relevanz der tierexperimentellen Studienergebnisse an juvenilen Tieren für den Menschen derzeit unbekannt ist (siehe Abschnitt 5.3). Die Behandlung von Kleinkindern unter einem Jahr sollte vermieden werden, da die ver-

fügbaren Daten keine günstigen Effekte bei der Behandlung der gastro-ösophagealen Refluxkrankheit gezeigt haben.

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 Apfelmus vermischt werden. Nach Zubereitung des Gemischs sollte das Arzneimittel sofort verabreicht werden.

Das Granulat sollte nicht zerkaut 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

Bösartiger Magentumor

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

HIV-Proteaseinhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Dexlansoprazol und HIV-Proteasehemmern, wie Atazanavir und Nelfinavir, bei denen die Absorption vom pH-Wert der Magensäure abhängt, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

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).

Durch Bakterien verursachte gastrointestinale Infektionen

Eine aufgrund von Protonenpumpenhemmern (proton pump inhibitors, PPIs) wie Dexlansoprazol oder durch andere Einflüsse verursachte verminderte Azidität des Magens führt im Magen zu erhöhten Keimzahlen der üblicherweise im Gastrointestinaltrakt nachweisbaren Bakterien. Die Behandlung mit PPIs kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen mit zum Beispiel *Salmonellen*, *Campylobacter* und *Clostridium difficile* führen.

Langzeitbehandlung

Aufgrund 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.

Hypomagnesiämie

Es wurde selten über Fälle von schwerer Hypomagnesiämie bei Patienten berichtet, die für mindestens 3 Monate, und in den

Dexilant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



meisten Fällen für 1 Jahr, mit Protonenpumpenhemmern wie Dexlansoprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Erscheinungsformen von Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten, die anfangs schleichend beginnen und daher übersehen werden könnten. Hypomagnesiämie kann zu Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie führen (siehe Abschnitt 4.8). Nach einer Magnesiumersatztherapie und dem Abbruch der Behandlung mit dem Protonenpumpenhemmer verbesserte sich die Hypomagnesiämie (und Hypomagnesiämie-assoziierte Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie) bei den meisten der betroffenen Patienten. Bei Patienten unter voraussichtlicher Langzeittherapie oder gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern mit Digoxin, oder Arzneimitteln, 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.

Einfluss auf die Vitamin B₁₂-Absorption

Dexlansoprazol kann, wie jedes säurereduzierende Arzneimittel, durch Hypo- oder Achlorhydrie zu einer reduzierten Absorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) führen. Dies sollte bei Patienten mit reduzierter Speicherkapazität oder Risikofaktoren für eine unzureichende Vitamin B₁₂-Absorption, die eine Langzeittherapie erhalten oder wenn entsprechende klinische Symptome beobachtet wurden, in Betracht gezogen werden.

Gastrointestinale Störungen

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.

Knochenfrakturen

Die Anwendung von Protonenpumpenhemmern, insbesondere in hohen Dosierungen 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.

Methotrexat

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.

Schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere kutane Nebenwirkungen, einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS), der toxischen epidermalen

Nekrolyse (TEN), der Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) sowie des Erythema multiforme, wurden in Verbindung mit der Anwendung von PPI berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Setzen Sie Dexlansoprazol bei den ersten Anzeichen oder Symptomen schwerer Hautnebenwirkungen oder anderer Anzeichen einer Überempfindlichkeit ab und erwägen Sie eine weitere Untersuchung.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (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, Dexilant abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Nierenfunktionsstörung

Akute tubulointerstitielle Nephritis (TIN) wurde bei Patienten, die Dexlansoprazol einnehmen, beobachtet und kann zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Dexlansoprazol auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Eine akute tubulointerstitielle Nephritis kann zu Nierenversagen führen.

Bei Verdacht auf TIN sollte Dexlansoprazol abgesetzt und umgehend eine geeignete Behandlung eingeleitet werden.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Dexilant 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.

Dexilant enthält Saccharose

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

4.5 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

Sucralfat/Antazida

Sucralfat/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.

HIV-Proteasehemmer

Die gleichzeitige Gabe von Dexlansoprazol und HIV-Proteasehemmern, wie Atazanavir und Nelfinavir, bei denen die Absorption vom pH-Wert der Magensäure abhängt, wird aufgrund der signifikant reduzierten Bioverfügbarkeit nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib

Die Resorption von Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib aus dem Gastrointestinaltrakt wird durch Magensäure verstärkt. Die Gabe von Dexlansoprazol kann zu subtherapeutischen Konzentrationen von Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib 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 Dexilant 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 Dexilant keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig verabreichtem 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 Dexilant das Potenzial besitzt, CYP2C19 zu hemmen, zeigte eine *in vivo* Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie bei schnellen und intermediären CYP2C19-Metabolisierern, dass Dexilant die Pharmakokinetik von Diazepam (CYP2C19-Substrat) nicht beeinflusst.

Tacrolimus

Die gleichzeitige Anwendung von Dexlansoprazol kann die Plasmakonzentration von Tacrolimus (einem Substrat von CYP3A und P-Glykoprotein [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 Dexilant 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 erhielten. Patienten, die mit PPIs und Warfarin gleichzeitig behandelt werden, müssen möglicherweise auf Erhöhungen der INR und Prothrombinzeit überwacht werden, insbesondere wenn die gleichzeitige Gabe begonnen oder beendet wird.

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 Dexilant verabreicht wird, ist keine Dosisanpassung von Clopidogrel erforderlich.

Methotrexat

Fallberichte, 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. Dies kann möglicherweise zu Methotrexattoxizitäten führen. Aus diesem Grund sollte bei Anwendung von hochdosiertem Methotrexat in Betracht gezogen werden, Dexlansoprazol zwischenzeitlich abzusetzen. Es wurden jedoch keine formalen Wechselwirkungsstudien mit hochdosiertem Methotrexat und PPIs durchgeführt.

Arzneimittel, die von P-Glykoprotein transportiert werden

Bei Lansoprazol wurde beobachtet, dass es *in vitro* das Transportprotein P-Glykoprotein (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 Wirk-

stoffen 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 Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Dexilant 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 das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Dexilant verzichtet werden soll/die Behandlung mit Dexilant 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 Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Erwachsene

Die Sicherheit von Dexilant 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 Dexilant verbundenen Nebenwirkungen waren in diesen Studien meist leicht oder mittelschwer und traten mit einer vergleichbaren Gesamtinzidenz 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.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und nach Markteinführung von Dexilant (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 ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Für alle Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung gemeldet wurden, ist eine Häufigkeitsangabe nicht möglich, weshalb sie mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ aufgeführt werden. 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 brachen 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) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) und Erythema multiforme 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.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren ist ähnlich zu dem der Erwachsenen. Die einzige Nebenwirkung, die in mehr als einem Patienten auftrat, waren abdominale Beschwerden. Weitere Nebenwirkungen, die jede in nur einem Patienten auftraten, waren Durchfall, Urtikaria, trockener Mund und Kopfschmerzen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Dexilant® 30 mg/60 mg
Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Organklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Autoimmunhämolytische Anämie ^{1,2} Idiopathische thrombozytopenische Purpura ²
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion ² Überempfindlichkeit ^{1,2} Anaphylaktischer Schock ²
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyponatriämie ² Hypomagnesiämie ² Hypokalzämie ^{2,3} Hypokaliämie ^{2,3}
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Fraktur von Hüfte, Handgelenk oder Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)		
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit Depression	Akustische Halluzinationen	Visuelle Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Geschmacksveränderung	Krämpfe Parästhesie	
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Verschwommenes Sehen ²
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo	Schwerhörigkeit ²
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hitzewallungen		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Husten		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall ¹ Bauchschmerzen ¹ Übelkeit Abdominale Beschwerden Flatulenz Verstopfung Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Erbrechen Trockener Mund	Candidose	
Leber- und Gallenerkrankungen		Auffällige Ergebnisse in Leberfunktionstests		Arzneimittel-induzierte Hepatitis ²
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Urtikaria Pruritus Hautausschlag		Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4) Stevens-Johnson-Syndrom ² Toxische epidermale Nekrolyse ² Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) ² Erythema multiforme
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Veränderungen des Appetits		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Tubulointerstitielle Nephritis ² (mit möglichem Fortschreiten zu Nierenversagen)	

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)

³ Hypokalzämie und/oder Hypokaliämie können mit dem Auftreten einer Hypomagnesiämie zusammenhängen (siehe Abschnitt 4.4)

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-Kiesinger-Allee 3
53175 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 keine Hinweise zur Behandlung gegeben werden.

Es gab keine Berichte über erhebliche Überdosierungen mit Dexilant. Mehrere Dosen von Dexilant 120 mg und eine Einzeldosis von Dexilant 300 mg führten nicht zum Tod oder zu anderen schweren Nebenwirkungen. Im Zusammenhang mit der Dosis von Dexi-

lant 60 mg zweimal täglich wurden schwere Fälle von Bluthochdruck als Nebenwirkungen berichtet. Bei der Verabreichung von Dexilant 60 mg zweimal täglich beobachtete, nicht schwerwiegende Nebenwirkungen umfassen Hitzewallungen, Blutergüsse, 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-Code: A02BC06

Wirkmechanismus

Dexlansoprazol ist das R-Enantiomer von Lansoprazol. Es 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. Dexlansoprazol wird in den Parietalzellen angereichert und in deren saurer Umgebung aktiviert, worauf es mit der Sulphydryl-Gruppe der H⁺/K⁺-ATPase reagiert, was zu einer Inhibition der Enzymaktivität führt.

Pharmakodynamische Wirkungen

Antisekretorische Aktivität

Die antisekretorische Aktivität von Dexilant 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 Dexilant 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 Dexilant und 60 % (14 Stunden) mit Lansoprazol.

Wirkung auf den Serum-Gastrin-Spiegel

Die Wirkung von Dexilant auf 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 Dexilant 30 mg und 60 mg-Dosen im Vergleich zu den Ausgangswerten zu. Bei Patienten, die länger als 6 Monate behandelt wurden, nahmen die mittleren Serumgastrinspiegel etwa während den ersten 3 Monaten der Behandlung zu und waren für die Restdauer der Behandlung stabil. Nach Beendigung der Behandlung gingen die mittleren Serumgastrinspiegel innerhalb eines Monats wieder auf die Werte vor der Behandlung zurück.

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.

Enterochromaffin-ähnliche Zellen (ECL)-Effekte

Bei Magen-Biopsien von Patienten, die bis zu 12 Monate mit Dexilant 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 Dexilant bei gesunden erwachsenen Probanden das QT/QTc-Intervall verlängert. Dexilant in Dosen von 90 mg oder 300 mg verzögert die kardiale Repolarisation im Vergleich zu Placebo nicht. Die Positivkontrolle (Moxifloxacin) verursachte im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant längere mittlere maximale und zeitlich gemittelte QT/QTc-Intervalle.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Behandlung der erosiven Refluxösophagitis

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: Dexilant 60 mg täglich, Dexilant 90 mg täglich oder Lansoprazol 30 mg täglich. Insgesamt wurden 4.092 Patienten (54 % männliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 90 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).

Nach der Analyse mit der Life-Table-Methode heilte Dexilant 60 mg 92,3 % bis 93,1 % der Patienten im Vergleich zu 86,1 % bis 91,5 % für Lansoprazol 30 mg nach 8 Behandlungswochen (primär). Die Nicht-Unterlegenheit wurde in beiden Studien bestätigt. Log-Rank-Tests ergaben keine statistische Überlegenheit.

Nach 4 Wochen Behandlung (sekundär) betrugen 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) betrugen in der ersten Studie 88,9 % und 74,5 % für Dexilant 60 mg bzw. Lansoprazol 30 mg. Der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,011$). In der zweiten Studie betrugen die Life-Table-Heilungsraten in Woche 8 87,6 % und 87,7 % für Dexilant 60 mg bzw. Lansoprazol 30 mg und unterschieden sich nicht statistisch signifikant.

Dexilant 90 mg wurde untersucht und zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen über Dexilant 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 Auf-

rechterhaltung der Heilung und Linderung der Symptome über einen Zeitraum von sechs Monaten mit Dexilant 30 mg oder 60 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 Dexilant 30 mg und 60 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 Dexilant 30 mg und 60 mg auch statistisch signifikant mehr nach 6 Monaten geheilt als unter Placebo.

Unter Dexilant 30 mg und 60 mg erfuhren während des Studien-Behandlungszeitraums statistisch signifikant mehr Patienten ($p < 0,00001$) Linderung von Sodbrennen. Die medianen Prozentsätze an Tagen, die 24 Stunden frei von Sodbrennen erlebt wurden, waren 96,1 %, 90,9 % bzw. 28,6 % für Dexilant 30 mg, 60 mg bzw. Placebo. Die medianen Prozentsätze an Nächten ohne Sodbrennen, waren 98,9 %, 96,2 % bzw. 71,7 % für Dexilant 30 mg, 60 mg bzw. Placebo.

In einer zweiten Studie ($n = 451$) mit Dexilant 60 mg und 90 mg im Vergleich zu Placebo zeigte Dexilant 60 mg ähnliche Ergebnisse wie in der ersten Studie bei der Aufrechterhaltung der Heilung der erosiven Refluxösophagitis und der Linderung von Sodbrennen. Dexilant 90 mg zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gegenüber Dexilant 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 6 Monate oder länger, an mindestens 4 von 7 Tagen unmittelbar vor der Randomisierung und keine endoskopisch bestätigten Erosionen in der Speiseröhre. Jedoch wurden Patienten mit nicht durch säurebedingten Symptomen aufgrund dieser Einschlusskriterien nicht ausgeschlossen. Die Patienten wurden in eine der folgenden Behandlungsgruppen randomisiert: Dexilant 30 mg täglich, 60 mg täglich oder Placebo. Insgesamt wurden 947 Patienten (71 % weibliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 86 Jahren (medianes Alter 48 Jahre) in die Studie aufgenommen.

Dexilant 30 mg führte zu einem statistisch signifikanten Prozentsatz von Tagen, die 24 Stunden frei von Sodbrennen erlebt wurden, und Nächten ohne Sodbrennen (54,9 % bzw. 80,8 %) im Vergleich zu Placebo (18,5 % bzw. 51,7 %), wie sich anhand der Tagebucheinträge über 4 Wochen belegen ließ. Im Rahmen einer vierwöchigen

Dexilant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Behandlung erlebte ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Dexilant 30 mg erhielten, Tage, die 24 Stunden frei von Sodbrennen waren als unter Placebo. Dexilant 60 mg wurde untersucht und zeigte keinen zusätzlichen klinischen Nutzen gegenüber Dexilant 30 mg.

Es wurde eine zweite multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte, randomisierte, 4-wöchige Studie bei Patienten mit nächtlichem Sodbrennen und an mindestens 3 von 7 Nächten unmittelbar vor der Randomisierung durch GERD verursachten Schlafstörungen durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert täglich Dexilant 30 mg oder Placebo. Insgesamt wurden 305 Patienten (63,9 % weibliche Teilnehmer) im Alter von 18 bis 66 Jahren (medianes Alter 45 Jahre) in die Studie aufgenommen. Dexilant 30 mg führte zu einem statistisch signifikanten Prozentsatz von Nächten ohne Sodbrennen (73,1 %) im Vergleich zu Placebo (35,7 %), wie sich anhand 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 Dexilant zweimal täglich gut kontrolliert waren, erhielten 6 Wochen lang verblindet Dexilant 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 6-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 53 Jahre) mit 56 % weiblichen Teilnehmern. Nach der Umstellung der Behandlung von zweimal täglich PPI auf einmal täglich Dexilant 30 mg blieb das Sodbrennen bei 88 % der Patienten gut kontrolliert.

Kinder und Jugendliche

Behandlung der erosiven Refluxösophagitis, Erhaltungstherapie bei abgeheilten erosiver Refluxösophagitis und Erhaltungstherapie bei der Linderung von Sodbrennen

In einer multizentrischen, 24-wöchigen Studie, wurden 62 Jugendliche mit einer dokumentierten Vorgeschichte von GERD und einer endoskopisch bestätigten erosiven Refluxösophagitis über mindestens 3 Monate mit Dexilant 60 mg einmal täglich über 8 Wochen behandelt, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. Die Patienten waren zwischen 12 und 17 Jahren alt (Durchschnittsalter 15 Jahre), davon 61 % männlich. Auf der Grundlage der Los Angeles Classification Grading Scale hatten 96,8 % der erosiven Refluxösophagitis-Patienten eine milde erosive Refluxösophagitis (Grade A und B) und 3,2 % der Patienten eine moderate bis schwere erosive Refluxösophagitis (Grade C und D) vor der Behandlung. Die Heilungsrate der erosiven Refluxösophagitis bei den Jugendlichen bei einer Behandlung bis zu 8 Wochen lag bei 87,9 %, welche sich ähnlich zu der der Erwachsenen darstellt.

Nach den initialen 8 Wochen der Behandlung wurden die – endoskopisch bestätigt – von der erosiven Refluxösophagitis geheilten Patienten randomisiert, um weiter mit Dexilant 30 mg oder Placebo einmal täglich für weitere 16 Wochen behandelt zu werden. 82 % der Patienten, die mit 30 mg Dexilant behandelt wurden, blieben während des anschließenden viermonatigen Behandlungszeitraums gesund, im Gegensatz zu 58 % in der Placebogruppe. Dies wurde endoskopisch bestätigt.

Während der 16-wöchigen Erhaltungsphase, betrug der durchschnittliche Prozentsatz der Sodbrennen-freien Zeit über 24 Stunden 86,6 % für Patienten, die Dexilant 30 mg erhielten, im Vergleich zu 68,1 % für Patienten, die Placebo erhielten.

Die Ergebnisse der Erhaltung der Heilung und Verbesserung des Sodbrennens waren ähnlich zu denen bei Erwachsenen.

Symptomatische nicht-erosive gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

In einer unkontrollierten, open-label, multizentrischen Studie wurden 104 Jugendliche mit symptomatischer nicht-erosiver GERD mit Dexilant 30 mg einmal täglich für 4 Wochen behandelt, um die Sicherheit und Wirksamkeit zu untersuchen. Die Patienten hatten eine dokumentierte Vorgeschichte von GERD-Symptomen für mindestens 3 Monate vor dem Screening, dokumentiertes Sodbrennen an mindestens 3 von 7 Tagen während des Screenings und keine ösophagealen endoskopisch bestätigte Erosionen. Die Patienten waren zwischen 12 und 17 Jahren alt (Durchschnittsalter 15 Jahre), davon 70 % weiblich. Während des vierwöchigen Behandlungszeitraums betrug der durchschnittliche Prozentsatz der Sodbrennen-freien Zeit über 24 Stunden 47,3 %, welcher ähnlich zu den Erwachsenen war.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Formulierung von Dexilant, 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 Dexilant 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 96,1 % bis 98,8 % 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 Sulfat-, 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/*1), intermediäre Metabolisierer (*1/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-Metabolisierungsstatus ist Dexlansoprazol die wichtigste 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 Plasmametabolit ist.

Elimination

Nach der Verabreichung von Dexilant 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 47,6 % 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 etwa proportional zur Dosis an. Die Pharmakokinetik von Dexlansoprazol war sowohl dosis- als auch zeitunabhängig, 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

Dexilant kann unabhängig von den Mahlzeiten oder dem Zeitpunkt der Mahlzeiten eingenommen werden. In Studien zu den Auswirkungen einer Nahrungsaufnahme an gesunden Probanden, die Dexilant unter verschiedenen Nahrungsaufnahme-Szenarien erhielten, stieg die C_{max} von 12 % auf 55 % und die AUC von 9 % 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 Dexilant 60 mg vor dem Verzehr des Frühstücks, 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 Dexilant 60 mg erhielten, war die terminale Eliminationshalbwertszeit von Dexlansoprazol bei älteren Probanden im Vergleich zu jüngeren Probanden statistisch signifikant länger (2,23 bzw. 1,5 Stunden). Darüber hinaus zeigte Dexlansoprazol bei älteren Probanden eine höhere systemische Exposition (AUC) (34,5 % höher) im Vergleich zu jüngeren Probanden. Diese Unterschiede waren nicht klinisch relevant. Eine Tagesdosis von 60 mg sollte bei älteren Patienten außer bei zwingenden klinischen Indikationen nicht überschritten 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 Pharmakokinetik von Dexlansoprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion beeinträchtigt wird. 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 Dexilant 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 Dexilant-Dosis erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Beeinträchtigung der Leberfunktion sollte Dexilant 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).

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Dexlansoprazol wurde in 36 Patienten mit symptomatischer GERD im Alter von 12 bis 17 Jahren in einer multizentrischen Studie untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert Dexilant 30 mg oder Dexilant 60 mg einmal täglich über 7 Tage. Der C_{max} -Wert von Dexlansoprazol lag bei Jugendlichen bei 81 bis 105 % des C_{max} -Werts bei Erwachsenen. Der AUC-Wert lag bei 78 bis 88 % des Erwachsenen-AUC-Werts, und der CL/F-Wert lag bei 112 bis 132 % des CF/L-Werts der Erwachsenen. Insgesamt war die Pharmakokinetik bei Patienten zwischen 12 und 17 Jahren ähnlich zu der, die in gesunden Erwachsenen beobachtet wurde.

Geschlecht

In einer Studie an männlichen und weiblichen gesunden Probanden, die eine einzelne orale Dosis von Dexilant 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, 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 Verabreichung von Lansoprazol im Plasma zirkulierende Hauptkomponente Dexlansoprazol, das R-Enantiomer von Lansoprazol. Daher wurde das kanzerogene Potenzial von Dexlansoprazol anhand der vorhandenen Studien zu Lansoprazol beurteilt.

In 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-Tumore in den Hoden 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 Lebertumore und Adenome des Rete testis.

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 Knochenmarkzellen 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 Kaninchen, die, auf die Körperoberfläche bezogen, mit oralen Dosen Dexlansoprazol durchgeführt wurde, die bis ca. dem 9-Fachen der maximalen empfohlenen Dexlansoprazol-Dosis (60 mg pro Tag) beim Menschen entsprachen, ergab 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 16-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.

Studien an juvenilen Tieren:

Studien mit Lansoprazol an juvenilen Ratten (8-wöchige Studie, 6-wöchige toxikokinetische Dosistitrationsstudie, Entwicklungssensitivitätsstudie), die die pädiatrische Population unter 12 Jahren abdecken, haben eine erhöhte Inzidenz von Herzklappenverdickungen gezeigt. Die Befunde waren nach einer 4-wöchigen arzneimittelfreien Erholungsphase reversibel oder tendierten zur Reversibilität. Juvenile Ratten, die noch keine 21 Tage alt waren (dieses Alter entspricht beim Menschen etwa 2 Jahren) waren empfindlicher in Bezug auf die Entwicklung einer Herzklappenverdickung. Die Sicherheitsspanne zu der beim Menschen erwarteten Exposition von Dexlansoprazol liegt im Bereich des 2- bis 3-Fachen der Exposition in den Studien mit juvenilen Ratten bezogen auf die AUC beim NOEL (no-observed-effect-level) (8-wöchige Studie, 6-wöchige toxikokinetische Dosistitrationsstudie) oder LOEL (lowest-observed-effect level) (Entwicklungssensitivitätsstudie).

Die Relevanz dieser Ergebnisse für pädiatrische Patienten unter 12 Jahren ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Hochdisperses Siliciumdioxid
 Hyprolose (5,0 – 16,0 % Hydroxypropoxy-Gruppen)
 Hypromellose
 Hyprolose
 Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
 Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
 Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.)
 Methacrylsäure-Methylmethacrylat-Copolymer (1:2) (Ph. Eur.)
 Macrogol 8000
 Polysorbat 80
 Saccharose
 Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)
 Talkum
 Titandioxid (E 171)
 Triethylcitrat

Kapselhülle 30 mg

Carrageen (E 407)
 Titandioxid (E 171)
 Kaliumchlorid
 Gereinigtes Wasser
 Indigocarmin (E 132)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)
 Hypromellose

Kapselhülle 60 mg

Carrageen (E 407)
 Titandioxid (E 171)
 Kaliumchlorid
 Indigocarmin (E 132)
 Gereinigtes Wasser
 Hypromellose

Dexilant® 30 mg/60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung



Drucktinte (Grau Nr. 3K)

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)hydroxid-oxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Carnaubawachs
Schellack
Glycerolmonooleat

Alternative Drucktinte (SB-5015)

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)hydroxid-oxid (E 172)
Indigocarmin (E 132)
Ammoniaklösung
Schellack
Propylenglykol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dexilant 30 mg: PVC/PE/Polychlortrifluor-
ethylen (PCTFE) – Aluminium-Blisterpa-
ckungen mit 14, 28, 56 oder 98 Kapseln.

Dexilant 60 mg: PVC/PE/Polychlortrifluor-
ethylen (PCTFE) – Aluminium-Blisterpa-
ckungen mit 14 oder 28 Kapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda GmbH
Byk-Gulden-Straße 2
78467 Konstanz
Tel.: 0800 8253325
Fax: 0800 8253329
E-Mail: medinfo@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Dexilant 30 mg: 87192.00.00
Dexilant 60 mg: 87193.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
18. November 2013
Datum der letzten Verlängerung der
Zulassung: 22. Juli 2023

10. STAND DER INFORMATION

August 2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Ausführliche Informationen zu diesem Arz-
neimittel sind auf den Internetseiten des
Bundesinstituts für Arzneimittel und Medi-
zinprodukte verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt