

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol Sandoz 20 mg – magensaftresistente Tabletten

Esomeprazol Sandoz 40 mg – magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esomeprazol Sandoz 20 mg – magensaftresistente Tabletten:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Esomeprazol (als Magnesiumdihydrat).

Esomeprazol Sandoz 40 mg – magensaftresistente Tabletten:

Jede magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Esomeprazol (als Magnesiumdihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede 20 mg magensaftresistente Tablette enthält 12,90 mg – 14,76 mg Saccharose und 0,81 mg Glucose.

Jede 40 mg magensaftresistente Tablette enthält 25,81 mg – 29,52 mg Saccharose und 1,61 mg Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Esomeprazol Sandoz 20 mg: hellrosafarbene ovale Filmtablette

Esomeprazol Sandoz 40 mg: rosafarbene ovale Filmtablette mit beidseitiger Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Sandoz 20 mg/40 mg – magensaftresistente Tabletten sind in den folgenden Fällen indiziert:

Erwachsene

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit einem geeigneten Antibiotika-Schema zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und

- Abheilung von *Helicobacter-pylori*-assoziierten Duodenalulzera und
- Rezidivprophylaxe von peptischen Ulzera bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulzera.

Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen

- Abheilung von NSAR-assoziierten Magenulzera
- Prophylaxe von NSAR-assoziierten Magen- und Duodenalulzera bei Patienten mit erhöhtem Risiko

Zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit Antibiotika zur Heilung duodenaler Ulcera bedingt durch *Helicobacter pylori*

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
40 mg einmal täglich über 4 Wochen.
Bei Patienten, deren Ösophagitis nicht abgeheilt ist oder die weiterhin Symptome haben, wird eine Fortsetzung der Behandlung über weitere 4 Wochen empfohlen.
- Langfristige Rezidivprophylaxe bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis
20 mg einmal täglich.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
Bei Patienten ohne Ösophagitis 20 mg einmal täglich. Sind nach 4 Wochen weiterhin Symptome vorhanden, muss der Patient eingehender untersucht werden. Nach Abklingen der Symptome kann die Beschwerdefreiheit mit 20 mg einmal täglich aufrecht erhalten werden. Eine Dosierung von 20 mg einmal täglich kann nach Bedarf eingenommen werden. Bei Patienten, die eine NSAR-Therapie erhalten und ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Magen- und Duodenalulzera haben, wird für die nachfolgende Symptomkontrolle kein bedarfsgemäßes Einnahmeschema empfohlen.

In Kombination mit einem geeigneten Antibiotika-Schema zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und

- Abheilung von *Helicobacter-pylori*-assoziierten Duodenalulzera und
- Rezidivprophylaxe von peptischen Ulzera bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulzera
20 mg Esomeprazol Sandoz mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin, jeweils zweimal täglich über 7 Tage.

Patienten, die eine NSAR-Langzeittherapie benötigen

Abheilung von NSAR-assoziierten Magenulzera: Die übliche Dosis beträgt einmal täglich 20 mg. Die Behandlungsdauer beträgt 4-8 Wochen.

Prophylaxe von NSAR-assoziierten Magen- und Duodenalulzera bei Patienten mit erhöhtem Risiko: 20 mg einmal täglich.

Zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen

40 mg einmal täglich für 4 Wochen, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Die empfohlene Anfangsdosis ist 40 mg Esomeprazol Sandoz zweimal täglich. Die Dosis ist anschließend individuell anzupassen und die Behandlung so lange wie klinisch angezeigt fortzusetzen. Auf der Grundlage der verfügbaren klinischen Daten lässt sich bei der Mehrzahl der Patienten mit Dosen von 80 mg bis 160 mg Esomeprazol pro Tag eine Kontrolle erzielen. Bei Dosen oberhalb von 80 mg pro Tag, sollte die Tagesdosis auf zwei Einnahmen pro Tag aufgeteilt werden.

Besondere Patientengruppen**Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion sollte eine Höchstdosis von 20 mg Esomeprazol nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

*Kinder und Jugendliche*Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren**Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)**

- Behandlung erosiver Refluxösophagitis
40 mg einmal täglich 4 Wochen lang.
Eine zusätzliche Behandlungsdauer von 4 Wochen wird für Patienten empfohlen, die danach nicht geheilt sind oder anhaltende Symptome haben.
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheimer Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung
20 mg einmal täglich.
- Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)
20 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach 4 Wochen nicht erreicht werden, ist der Patient einer weiteren Untersuchung zu unterziehen. Ist einmal Symptomfreiheit erreicht, kann eine folgende Symptomkontrolle durch die Anwendung von 20 mg einmal täglich erzielt werden.

Heilung duodenaler Ulcera bedingt durch *Helicobacter pylori*

Bei Anwendung einer geeigneten Kombinationstherapie sollten offizielle nationale, regionale und lokale Richtlinien zur bakteriellen Resistenz, Dauer der Therapie (meist 7 Tage, manchmal bis zu 14 Tage) und zum geeigneten Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden. Die Behandlung muss von einem Facharzt überwacht werden.

Dosisempfehlung:

Gewicht	Dosierung
30 – 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Sandoz 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden alle gleichzeitig zweimal täglich für 1 Woche verabreicht.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Sandoz 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden alle gleichzeitig zweimal täglich für 1 Woche verabreicht.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Sandoz darf bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten verfügbar sind.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind im Ganzen mit Flüssigkeit einzunehmen. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden können die Tabletten auch in ein halbes Glas mit kohlensäurefreiem Wasser dispergiert werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten gewählt werden, da der magensaftresistente Film sonst aufgelöst werden könnte. Rühren bis die Tabletten zerfallen und die Flüssigkeit mit den Pellets sofort oder innerhalb von 15 Minuten trinken. Das Glas mit einem halben Glas Wasser spülen und leer trinken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Bei Patienten, die nicht schlucken können, können die Tabletten ebenfalls in kohlensäurefreiem Wasser in Dispersion gebracht und über eine Magensonde verabreicht werden. Es ist unbedingt zu prüfen, dass eine geeignete Spritze und Sonde gewählt werden. Hinweise zur Zubereitung und Verabreichung enthält Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Esomeprazol darf nicht gemeinsam mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Vorliegen von alarmierenden Symptomen (z.B. relevanter nicht beabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckstörungen, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf oder Vorliegen eines Magenulkus, muss ein Malignom ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome verringern und die Diagnosestellung verzögern kann.

Langzeitbehandlung

Bei Patienten, die eine Langzeit-Behandlung erhalten, müssen regelmäßige Kontrolluntersuchungen erfolgen (insbesondere bei einer Behandlungsdauer von mehr als einem Jahr).

Anwendung bei Bedarf

Patienten, die eine bedarfsgemäße Behandlung durchführen, sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren müssen, wenn sich ihre Beschwerden ändern.

Helicobacter pylori Eradikation

Bei Verordnung von Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sind mögliche Arzneimittelwechselwirkungen aller Komponenten der Dreifach-Therapie zu beachten. Clarithromycin ist ein starker Hemmer von CYP3A4, so dass bei Patienten, die gleichzeitig andere über CYP3A4 metabolisierte Arzneimittel wie Cisaprid einnehmen, bei Verordnung der Dreifach-Therapie Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit Clarithromycin zu beachten sind.

Gastrointestinale Infektionen

Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z.B. *Salmonella* oder *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1), führen.

Resorption von Vitamin B12

Esomeprazol kann, so wie alle säureblockierenden Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Darauf muss bei Patienten mit geringen Vitamin B12-Speichern oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin B12 Resorption während einer Langzeitbehandlung geachtet werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten, die mit PPIs (Protonenpumpenhemmern) wie Esomeprazol über eine Zeitdauer von mindestens 3 Monaten, in den meisten Fällen aber 1 Jahr lang behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der PPI-Behandlung.

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

Frakturrisiko

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

Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich angesehen wird, wird eine sorgfältige klinische Überwachung in Kombination mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit der Gabe von 100 mg Ritonavir empfohlen; es sollten nicht mehr als 20 mg Esomeprazol angewendet werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19 Inhibitor. Bei Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit

Esomeprazol muss auf eine mögliche Wechselwirkung mit Arzneispezialitäten, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, geachtet werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Esomeprazol festgestellt (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unsicher. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden werden.

Bei Verschreibung von Esomeprazol bei Bedarf sind die Auswirkungen von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln aufgrund fluktuierender Plasmakonzentrationen von Esomeprazol zu bedenken. Siehe Abschnitt 4.5.

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, Esomeprazol Sandoz abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Interferenz mit serologischen Untersuchungen

Ein erhöhter Chromogranin A (CgA) Spiegel könnte die Untersuchung auf neuroendokrine Tumore beeinträchtigen. Um diese Beeinträchtigung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol Sandoz vorübergehend für mindestens 5 Tage vor der Bestimmung von CgA beendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Falls es nach der ursprünglichen Messung zu keiner Normalisierung der CgA- und Gastrin-Spiegel gekommen ist, sollten die Messungen 14 Tage nach Absetzen des Protonenpumpenhemmers wiederholt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält Glucose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Esomeprazol nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) kann die Resorption von Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption im Magen verringern oder erhöhen. So wie mit anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib verringert werden, während die Resorption von Arzneimitteln wie Digoxin erhöht wird. Die gleichzeitige Behandlung von gesunden Probanden mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden). Die Toxizität von Digoxin wurde selten gemeldet. Vorsicht ist jedoch geboten während der Behandlung von älteren Patienten mit hohen Esomeprazol-Dosen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Digoxin sollte dann verstärkt durchgeführt werden.

Proteaseinhibitoren

Es wurde berichtet, dass Omeprazol mit einigen Proteasehemmern interagiert. Die klinische Bedeutung und der Mechanismus dieser berichteten Wechselwirkungen sind nicht immer bekannt. Der erhöhte pH im Magen während der Behandlung mit Omeprazol kann die Resorption der Proteasehemmer verändern. Andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen laufen über eine Hemmung des Enzyms CYP 2C19. Wurden Atazanavir und Nelfinavir zusammen mit Omeprazol verabreicht, kam es zu verminderten Serumspiegeln. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen. Bei einer

gleichzeitigen Verabreichung von Omeprazol (40 mg täglich) mit Atazanavir (300 mg)/Ritonavir (100 mg) kam es bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Reduktion der Atazanavir Aufnahme (ungefähr 75% Abfall in AUC (Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve), $C_{\max}$ und $C_{\min}$). Eine Erhöhung der Atazanavir Dosis auf 400 mg führte nicht zu einer Kompensation der durch Omeprazol verringerten Atazanavir Aufnahme. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg 1mal täglich) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer um ca. 30% verringerten Aufnahme von Atazanavir im Vergleich zu der Aufnahme, die mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg 1mal täglich ohne Omeprazole 20 mg 1mal täglich beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg 1mal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir AUC, $C_{\max}$ und $C_{\min}$ um 36–39 % und die mittlere AUC, $C_{\max}$ und $C_{\min}$ des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92%.

Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Saquinavir (zusammen mit Ritonavir) wurden während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg 1mal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100%) berichtet. Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Darunavir (zusammen mit Ritonavir) und Amprenavir (zusammen mit Ritonavir). Die Behandlung mit Esomeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Amprenavir (zusammen mit und ohne Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Lopinavir (zusammen mit Ritonavir).

Über CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel

Esomeprazol hemmt das Enzym CYP2C19, das hauptsächlich für die Metabolisierung von Esomeprazol verantwortlich ist. Daher kann es bei gleichzeitiger Verabreichung von Esomeprazol mit über CYP2C19 metabolisierten Arzneimitteln wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw. zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel kommen, so dass eventuell eine Dosisreduktion erforderlich wird. Dies ist insbesondere bei Verordnung von Esomeprazol nach Bedarf zu beachten.

Diazepam

Die gleichzeitige Verabreichung von 30 mg Esomeprazol verringerte die Clearance des CYP2C9-Substrats Diazepam um 45 %.

Phenytoin

Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte bei Patienten mit Epilepsie zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Phenytoin um 13 %. Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmakonzentrationen zu Beginn oder bei Beendigung einer Behandlung mit Esomeprazol zu überwachen.

Variconazol

Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte die $C_{\max}$ und AUC_T von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % bzw. 41 %.

Warfarin

In einer klinischen Studie lagen die Gerinnungszeiten bei mit Warfarin behandelten Patienten, die gleichzeitig 40 mg Esomeprazol erhielten, im akzeptablen Bereich. Dagegen wurde im Rahmen der Post-Marketing-Erfahrung unter der kombinierten Behandlung in Einzelfällen eine klinisch relevante Erhöhung der INR-Werte beobachtet. Bei Patienten, die Warfarin oder andere Kumin-Derivate erhalten, werden zu Beginn und bei Beendigung einer gleichzeitigen Behandlung mit Esomeprazol Kontrollen empfohlen.

Cilostazol

Omeprazol sowie Esomeprazol sind Hemmer von CYP2C19. Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18% bzw. 26% und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.

Cisaprid

Bei gesunden Patienten bewirkte die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol eine Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Cisaprid um 32 % und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %. Dagegen stieg die maximale Plasmakonzentration nicht signifikant an. Die nach alleiniger Verabreichung von Cisaprid beobachtete geringe Verlängerung des QTc-Intervalls verstärkte sich bei Verabreichung von Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol nicht (siehe auch Abschnitt 4.4).

Clopidogrel

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden haben eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Initialdosis/ 75 mg Erhaltungsdosis täglich) und Esomeprazol (40 mg p.o. täglich) gezeigt. Hierbei kam es zu einer Erniedrigung der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel um durchschnittlich 40% und daraus resultierend zu einer Abnahme der maximalen Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) um durchschnittlich 14%.

In einer Studie an gesunden Probanden kam es zu einer 40 prozentigen Abnahme der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel, wenn eine Fixdosiskombination von 20mg Esomeprazol und 81mg Acetylsalicylsäure gemeinsam mit Clopidogrel verabreicht wurde im Vergleich zur alleinigen Clopidogreleinnahme. Die maximale Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) war jedoch in der Clopidogrel-Gruppe und jener mit gemeinsamer Gabe von Clopidogrel und dem Kombinationsprodukt (Esomeprazol + ASS) gleich.

Beobachtungs- und klinische Studien ergaben eine widersprüchliche Datenlage bezüglich der klinischen Auswirkung der PK/PD-Interaktion von Esomeprazol auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Verabreichung von Clopidogrel vermieden werden.

Tacrolimus

Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Esomeprazol wurde über einen Anstieg der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wurde bei manchen Patienten über einen erhöhten Methotrexat-Spiegel berichtet. Bei hochdosierten Methotrexat-Verabreichungen sollte eine vorübergehende Esomeprazol-Beendigung in Betracht gezogen werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktionen:

Amoxicillin und Chinidin:

Esomeprazol zeigte keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin.

Naproxen oder Rofecoxib:

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und entweder

Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, konnten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren

Esomeprazol wird über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gemeinsame Verabreichung von Esomeprazol mit einem CYP3A4-Hemmer, Clarithromycin (500 mg zweimal täglich), hatte eine Verdoppelung der Esomeprazol-Exposition (AUC) zur Folge. Die gemeinsame Verabreichung von Esomeprazol mit einem kombinierten Hemmer von CYP2C19 und CYP3A4 kann zu einer Zunahme der Esomeprazol-Exposition auf mehr als das Doppelte führen. Der CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer Voriconazol bewirkte einen Anstieg der Omeprazol-AUC_r um 280 %. In den genannten Situationen ist eine Anpassung der Esomeprazol-Dosis normalerweise nicht erforderlich. Allerdings ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Erfordernis einer Langzeitbehandlung, eine Dosisanpassung in Betracht zu ziehen.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren

Arzneimittel, die bekanntlich CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskrautpräparate) können durch Steigerung des Esomeprazol Metabolismus zu einem verringerten Esomeprazol-Blutspiegel führen.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten zu mit Esomeprazol exponierten Schwangerschaften vor. Für die racemische Mischung Omeprazol weisen Daten zu einer großen Zahl von exponierten Schwangerschaften aus epidemiologischen Studien nicht auf Missbildungen oder fetotoxische Effekte hin. Tierexperimentelle Studien zu Esomeprazol lassen nicht direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryonale/fötale Entwicklung schließen.

Tierexperimentelle Studien zur racemischen Mischung lassen nicht direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Verschreibung von Esomeprazol an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten. Eine geringe Datenmenge von schwangeren Frauen (300 – 1000 Schwangerschafts-Outcomes) zeigt keine malformative oder fötale/neonatale Toxizität von Esomeprazol.

Tierstudien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte hinsichtlich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol beim Menschen in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es sind nur unzureichende Daten über die Effekte von Esomeprazol auf Neugeborene/Kleinkinder verfügbar. Esomeprazol sollte daher in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

Fertilität

Tierstudien mit dem racemischen Gemisch Omeprazol zeigen bei oraler Verabreichung keinen Hinweis auf eine mögliche Auswirkung auf die Fertilität.

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

Esomeprazol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und Sehstörungen (selten) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Diarrhö und Übelkeit gehören zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien (und nach Markteinführung). Außerdem ist das Sicherheitsprofil für die unterschiedlichen Verabreichungsformen, Indikationen, Altersgruppen und Patientenpopulationen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen identifiziert.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen:

Im klinischen Studienprogramm zu Esomeprazol und im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung wurden die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen identifiziert oder es ergab sich ein Verdacht auf diese Wirkungen. Bei keiner der Nebenwirkungen zeigte sich eine Dosisabhängigkeit. Nebenwirkungen werden entsprechend den MedDRA-Häufigkeiten gelistet: Sehr häufig (>1/10), Häufig ($\geq 1/100$, <1/10); gelegentlich ($\geq 1/1000$, <1/100); selten ($\geq 1/10000$, <1/1000); sehr selten (<1/10000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Periphere Ödeme	Hyponatriämie		Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalciämie korrelieren. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert

						sein.
Psychiatrische Erkrankungen			Insomnie	Erregung, Verwirrtheit, Depression	Aggressivität, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesien, Somnolenz	Störungen des Geschmacks empfindens		
Augenerkrankungen				Verschwommenes Sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwindel			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Bronchospasmen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen, Obstipation, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)	Mundtrockenheit	Stomatitis, gastrointestinale Kandidosen		Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Anstieg der Leberenzyme	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Alopezie, Lichtempfindlichkeit	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt	Arthralgien, Myalgien	Muskelschwäche	

			4.4)			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Interstitielle Nephritis, bei einigen Patienten wurde über gleichzeitiges Nierenversagen berichtet	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse					Gynäkomastie	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort				Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen		

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome

Es liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen zu Fällen mit vorsätzlicher Überdosierung vor. Im Zusammenhang mit 280 mg wurden gastrointestinale Beschwerden und Schwäche beschrieben. Einmalige Einnahmen von 80 mg Esomeprazol verliefen ohne Ereignisse.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Esomeprazol wird in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden und ist daher nicht gut dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte eine symptomatische Therapie mit allgemeinen supportiven Maßnahmen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel bei peptischem Ulcus und gastroösophagelaer Refluxkrankheit (GERD), Protonenpumpenhemmer

ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und verringert die Magensäuresekretion über einen spezifischen gezielten Wirkmechanismus. Die Substanz ist ein spezifischer Hemmer der Säurepumpe in den Parietalzellen. Das R- und S-Isomer von Omeprazol haben eine vergleichbare pharmakodynamische Wirkung.

Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base, die sich im hoch aziden Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzellen anreichert und in die aktive Form umgewandelt wird und dort das Enzym H^+K^+ -ATPase – die Säurepumpe – blockiert. Dadurch hemmt Esomeprazol sowohl die basale Säuresekretion als auch die Säuresekretion nach Stimulation.

Pharmakodynamische Wirkung

Nach oraler Verabreichung von 20 mg und 40 mg Esomeprazol tritt die Wirkung innerhalb von einer Stunde ein. Nach wiederholter Verabreichung von 20 mg Esomeprazol einmal täglich über fünf Tage nahm die mittlere maximale Säuresekretion nach Pentagastrin-Stimulation am fünften Tag bei Bestimmung 6 bis 7 Stunden nach der Medikamentenverabreichung um 90 % ab.

Nach fünftägiger oraler Verabreichung von 20 mg und 40 mg Esomeprazol war bei Patienten mit symptomatischer GERD über durchschnittlich 13 Stunden bzw. 17 Stunden eines 24-Stunden-Intervalls ein pH-Wert im Magen über 4 nachweisbar. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen über mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden oberhalb von 4 lag, betrug unter 20 mg Esomeprazol 76 %, 54 % bzw. 24 % und unter 40 mg Esomeprazol 97 %, 92 % bzw. 56 %.

Bei Verwendung der AUC als Surrogat-Parameter für die Plasmakonzentration wurde eine Beziehung zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Exposition nachgewiesen.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Unter Esomeprazol 40 mg wird bei etwa 78 % der Patienten nach vier Wochen und bei 93 % der Patienten nach acht Wochen eine Abheilung einer Refluxösophagitis erzielt.

Eine einwöchige Behandlung mit Esomeprazol 20 mg zweimal täglich in Kombination mit geeigneten Antibiotika bewirkt bei etwa 90 % der Patienten eine erfolgreiche Eradikation von *H. pylori*.

Nach der einwöchigen Eradikationstherapie ist bei unkomplizierten Duodenalulzera zur effektiven Ulkus-Abheilung und Symptomlinderung keine nachfolgende Monotherapie mit Sekretionshemmern erforderlich.

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen peptischen Ulcus-Blutungen, charakterisiert als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (entspricht 9 %, 43 %, 38 % bzw. 10 %), der Studiengruppe mit Esomeprazol-Lösung zur Infusion (n=375) oder mit Placebo (n=389) zugeordnet. Nach erfolgter endoskopischer Hämostase wurde den Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über 30 Minuten gefolgt von einer 72-stündigen Infusion von 8 mg pro Stunde oder Placebo verabreicht. Im Anschluss an diese ersten 72 Stunden der Behandlung erhielten alle Patienten zur Säuresuppression 40 mg Esomeprazol oral über einen Zeitraum von 27 Tagen. Innerhalb von 3 Tagen kam es bei 5,9 % der mit Esomeprazol behandelten Patienten bzw. bei 10,3 % der mit Placebo behandelten Patienten erneut zu Blutungen. 30 Tage nach erfolgter Hämostase lag die Häufigkeit des Wiederauftretens von Blutungen bei 7,7 % in der Esomeprazol-behandelten Gruppe gegenüber 13,6 % in der Placebo-behandelten Gruppe.

Während der Behandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln nimmt der Serumspiegel von Gastrin aufgrund der verringerten Säuresekretion zu. Auch der CgA-Spiegel steigt aufgrund der verringerten Säurekonzentration im Magen an. Der erhöhte CgA-Spiegel kann mit Untersuchungen bezüglich neuroendokriner Tumore interferieren. Laut aktueller Literatur sollte die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern zwischen 5 Tagen und 2 Wochen vor einer CgA-Messung beendet werden. Dies erlaubt dem, möglicherweise aufgrund der Protonenpumpenhemmer Behandlung fälschlicherweise erhöhten, CgA Spiegel sich zu normalisieren.

Eine erhöhte Anzahl von ECL-Zellen (möglicherweise aufgrund der erhöhten Serumgastrinspiegel), wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol beobachtet. Diese Ergebnisse werden als nicht klinisch relevant betrachtet.

Unter einer Langzeit-Behandlung mit Sekretionshemmern wurde eine leicht erhöhte Inzidenz von glandulären Zysten im Magen beschrieben. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion. Sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Eine Reduktion der Magensäure, aufgrund der Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren, führt zu einer Erhöhung der normal im Gastrointestinal Trakt vorkommenden Bakterien. Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z. B. *Salmonella* oder *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch *Clostridium difficile*, führen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei Studien, in denen als aktive Vergleichssubstanz Ranitidin verwendet wurde, erwies sich Esomeprazol in Bezug auf die Abheilung von Magenulzera bei mit NSAR (einschließlich von COX-2 selektiven NSAR) behandelten Patienten als wirksamer.

In zwei placebokontrollierten Studien erwies sich Esomeprazol bei der Prävention von Magen- und Duodenalulzera bei mit NSAR behandelten Patienten (Alter > 60 und/oder früheres Ulcus), darunter solche, die COX-2 selektive NSAR anwendeten, als wirksamer als Placebo.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit GERD Patienten (< 1 bis 17 Jahren) zur Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren trat bei 61 % der Kinder eine ECL Zellen Hyperplasie in geringerem Ausmaß ohne bekannter klinischer Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von karzinoiden Tumoren auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Esomeprazol ist säureinstabil und wird in Form von magensaftresistenten Pellets oral verabreicht. Eine Umwandlung in das R-Isomer ist in vivo zu vernachlässigen. Esomeprazol wird schnell resorbiert und die maximale Plasmakonzentration wird etwa 1-2 Stunden nach der Verabreichung erzielt. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer 40-mg-Einzeldosis 64 % und steigt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung auf 89 % an. Für 20 mg Esomeprazol betragen die entsprechenden Werte 50 % bzw. 68 %.

Nahrungsaufnahme bewirkt sowohl eine Verzögerung als auch Verringerung der Resorption von Esomeprazol, was jedoch keinen relevanten Einfluss auf die Wirkung von Esomeprazol auf die Magenazidität hat.

Verteilung

Das Verteilungsvolumen im 'steady state' bei gesunden Probanden beträgt etwa 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 97%.

Biotransformation

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der größte Teil des Esomeprazol-Metabolismus erfolgt über das polymorphe CYP2C19-Enzym, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethyl-Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil erfolgt durch eine andere spezifische Isoform, CYP3A4, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Elimination

Die im Folgenden aufgeführten Parameter geben im Wesentlichen die Pharmakokinetik bei Patienten mit funktionsfähigem CYP2C19-Enzym, den sogenannten schnellen Metabolisierern, wider.

Die totale Plasmaclearance beträgt nach einer Einzeldosis etwa 17 l/h und nach wiederholter Verabreichung etwa 9 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung etwa 1,3 Stunden. Esomeprazol wird zwischen zwei Verabreichungen vollständig aus dem Plasma eliminiert und zeigt bei einmal täglicher Verabreichung keine Akkumulationsneigung.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keinen Einfluss auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oral verabreichten Esomeprazol-Dosis werden in Form von Metaboliten im Urin ausgeschieden, der Rest im Stuhl. Im Urin sind weniger als 1 % der Muttersubstanz nachweisbar.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde bei Dosen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve steigt mit wiederholter Verabreichung von Esomeprazol. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach wiederholter Verabreichung zu einer mehr als dosisproportionalen Erhöhung der AUC. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit beruht auf der Abnahme des First-pass-Metabolismus und der systemischen Clearance und wird wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seines Sulfonmetaboliten verursacht.

Besondere Patientengruppen

Schlechte Metabolisierer

Etwa $2,9 \pm 1,5$ % der Bevölkerung haben kein funktionsfähiges CYP2C19-Enzym und werden als langsame Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Esomeprazol-Metabolismus wahrscheinlich vorwiegend durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung von 40 mg Esomeprazol war die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei langsamen Metabolisierern etwa 100 % höher als bei Personen mit funktionsfähigem CYP2C19-Enzym (schnelle Metabolisierer). Die mittlere maximale Plasmakonzentration stieg um etwa 60 % an. Diese Beobachtungen haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Ältere Patienten

Der Esomeprazol-Metabolismus ist bei älteren Menschen (71-80 Jahre) nicht in relevanter Weise verändert.

Geschlecht

Nach einmaliger Verabreichung von 40 mg Esomeprazol fällt die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen etwa 30 % höher aus als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung wird kein geschlechtsbedingter Unterschied festgestellt. Diese Beobachtungen haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Esomeprazol-Metabolismus kann bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion gestört sein. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion ist die Metabolisierungsgeschwindigkeit herabgesetzt, was eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol zur Folge hat. Daher sollte bei Patienten mit schwerer Funktionsstörung eine Höchstdosis von 20 mg nicht überschritten werden.

Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen bei einmal täglicher Verabreichung keine Akkumulationsneigung.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Es erfolgten keine Untersuchungen zu Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion. Da die Nieren für die Exkretion der Esomeprazol-Metaboliten, aber nicht für die Elimination der Muttersubstanz verantwortlich sind, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Änderung des Esomeprazol-Metabolismus zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche im Alter von 12-18 Jahren:

Nach wiederholter Verabreichung von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren die Gesamtexposition (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ($t_{\max}$) bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 18 Jahren unter beiden Esomeprazol-Dosen den Werten Erwachsener vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Karzinogenität, sowie Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, ergaben keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren unter Expositions-Levels, die vergleichbar mit einer klinischen Exposition sind, auf und könnten daher eine Relevanz für die klinische Anwendung haben: Studien zum kanzerogenen Potential an der Ratte zeigten für die razemische Mischung ECL-Zellhyperplasien im Magen und Karzinoide. Diese bei der Ratte festgestellten Wirkungen im Bereich des Magens beruhen auf einer anhaltenden starken Hypergastrinämie, die durch die verminderte Magensäurebildung verursacht ist, und werden bei Ratten nach einer Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Saccharose

Maisstärke

Flüssige Glucose

Hydroxypropylcellulose

Povidon

Talkum

Titandioxid (E171)

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)

Glycerolmonostearat

Propylenglycol

Stearinsäure

Polysorbat 80
Simeticon
Mikrokristalline Cellulose
Macrogol 6000
Crospovidon
Hochdisperses wasserfreies Siliziumdioxid
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talkum
Eisenoxid, rot (E172)
Nur für Esomeprazol Sandoz 20 mg: Eisenoxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:
18 Monate

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
24 Monate

HDPE-Flaschen:

24 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 6 Monate.

Nicht über 30°C lagern. Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen und Aclar/Aluminium-Blisterpackungen:
Nicht über 25°C lagern.

HDPE-Flaschen:

Aufbewahrungsbedingungen vor dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche:

Nicht über 30°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen der HDPE-Flasche:

Siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen und Aclar/Aluminium-Blisterpackungen mit 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 und 100x1 magensaftresistenten Tabletten.

HDPE-Flaschen mit PP-Kappe und Trockenmittel mit 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 und 250 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung über eine Magensonde

1. Geben Sie die Tablette in eine geeignete Spritze und füllen Sie die Spritze mit etwa 25 ml Wasser und etwa 5 ml Luft.
Bei einigen Sonden sind für die Dispersion 50 ml Wasser erforderlich, damit die Pellets die Sonde nicht verstopfen.
2. Schütteln Sie die Spritze sofort etwa 2 Minuten lang, um die Tablette in Dispersion zu bringen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und kontrollieren Sie, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde und halten Sie dabei die genannte Position bei.
5. Schütteln Sie die Spritze und halten Sie sie dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5-10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze nach der Injektion wieder mit der Spitze nach oben und schütteln Sie erneut. Halten Sie die Spritze weiterhin mit der Spitze nach oben, da dies ein Verstopfen verhindert.
6. Drehen Sie die Spritze mit der Spitze nach unten und injizieren Sie sofort weitere 5-10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie den Vorgang, bis die Spritze leer ist.
7. Füllen Sie die Spritze erneut mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie falls erforderlich Schritt 5, um eventuelle Ablagerungen aus der Spritze zu spülen. Bei einigen Sonden sind 50 ml Wasser erforderlich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Esomeprazol Sandoz 20 mg – magensaftresistente Tabletten: Z.Nr. 1-28196

Esomeprazol Sandoz 40 mg – magensaftresistente Tabletten: Z.Nr. 1-28197

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.05.2009

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18.12.2012

10. STAND DER INFORMATION

März 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig