

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol Krka 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Krka 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esomeprazol Krka 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Esomeprazol (als Magnesiumdihydrat).

Esomeprazol Krka 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 40 mg Esomeprazol (als Magnesiumdihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

	20 mg magensaftresistente Hartkapseln	40 mg magensaftresistente Hartkapseln
Saccharose	28,464 - 32,556 mg	56,928 - 65,111 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

20 mg:

der Körper und die Kappe der Kapsel sind hellrosa. Der Inhalt der Kapsel sind weiße bis fast weiße Pellets.

40 mg:

der Körper und die Kappe der Kapsel sind rosa. Der Inhalt der Kapsel sind weiße bis fast weiße Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Krka ist indiziert bei Erwachsenen:

Bei Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langfristige Rezidivprophylaxe bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit einer geeigneten Antibiotika-Therapie zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und zur

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

Bei 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

Zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Esomeprazol Krka ist indiziert bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren:

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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. Bei Bedarf kann eine Dosierung von 20 mg einmal täglich, wenn notwendig, angewendet 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 eine bedarfsgemäße Anwendung nicht empfohlen.

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

- *Abheilung von Helicobacter-pylori-assoziierten Duodenalulzera*
- *Rezidivprophylaxe von peptischen Ulzera bei Patienten mit Helicobacter-pylori-assoziierten Ulzera*
20 mg Esomeprazol 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 Krka 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 zwischen 80 mg and 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

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei der Behandlung solcher Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion soll eine tägliche Maximaldosis von 20 mg 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 geheilter 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 Symptombefreiheit 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.

Dosierungsempfehlung:

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

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Krka sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da keine Daten vorliegen.

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sind im Ganzen mit etwas Wasser einzunehmen. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Bei Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet werden und der Inhalt der Kapseln kann in ein halbes Glas mit kohlensäurefreiem Wasser gegeben werden. Es dürfen keine anderen Flüssigkeiten gewählt werden, da der magensaftresistente Film sonst aufgelöst werden könnte. Das Wasser mit den Pellets sofort oder innerhalb von 30 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 Kapseln ebenfalls in kohlensäurefreiem Wasser in Dispersion gebracht und über eine Magensonde verabreicht werden (≥ 16 French size) (siehe Abschnitt 6.6).

Essen Sie nicht die Trockenkapsel im HDPE Behältnis.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Esomeprazol, 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 Magencarcinoms, 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 B 12:

Wie alle säurehemmenden Arzneimittel kann Esomeprazol die Absorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit verringertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Absorption von Vitamin B12 unter Langzeittherapie beachtet werden.

Hypomagnesiämie

Bei Patienten die mit Protonenpumpenhemmern (PPI's), wie Esomeprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr 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 Behandlung mit einem PPI (Protonenpumpenhemmer).

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

Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen

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

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

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 Omeprazol 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.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Esomeprazol berichtet.

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome der schweren Hautreaktionen EM/SJS/TEN/DRESS hingewiesen werden und sollten sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf diese hindeuten.

Bei Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen sollte Esomeprazol sofort abgesetzt und bei Bedarf zusätzliche ärztliche Betreuung/eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Bei Patienten mit EM/SJS/TEN/DRESS sollte keine erneute Einnahme von Esomeprazol erfolgen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

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

mindestens fünf 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.

Sucrose

Esomeprazol Krka enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Kapsel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

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 'CYP2C19'. Wurden Atazanavir und Nelfinavir zusammen mit Omeprazol verabreicht, kam es zu verminderten Serumspiegeln. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg hatte bei gesunden Probanden eine wesentliche Verringerung der Atazanavir-Exposition zur Folge (Abnahme von AUC, C_{max} und C_{min} um etwa 75 %). Eine Anhebung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte die Auswirkungen von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg einmal 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 einmal täglich ohne Omeprazol 20 mg einmal täglich beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal 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 einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) berichtet. Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg qd hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Darunavir (zusammen mit Ritonavir) und Amprenavir (zusammen mit Ritonavir). Die Behandlung mit Esomeprazol 20 mg einmal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Amprenavir (zusammen mit und ohne Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg einmal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Lopinavir (zusammen mit Ritonavir).

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.

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.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren kann die Resorption von Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption im Magen verringern oder erhöhen. Sowie mit anderen Arzneimittel die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimittel 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.

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 Wirkstoffen wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw. zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Wirkstoffe 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.

Voriconazol

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte bei gesunden Probanden zu einer 32

%-igen Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer 31 %-igen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), aber zu keiner signifikanten Zunahme des Spitzen-Plasmaspiegels von Cisaprid. Das leicht verlängerte QTc-Intervall, das nach der Verabreichung von Cisaprid alleine beobachtet wurde, war bei Verabreichung von Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol nicht weiter verlängert (siehe auch Abschnitt 4.4).

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.

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.

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.

Einfluss anderer Substanzen 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_τ 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 CYP3A4induzieren

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

Die klinischen Daten für die Anwendung von Esomeprazol Krka bei schwangeren Frauen sind nicht ausreichend. Für das Razemat, 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/fetale Entwicklung schließen. Tierexperimentelle Studien mit dem Razemat lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen. Bei der Anwendung in der Schwangerschaft 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 in die menschliche Muttermilch gelangt. 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 razemischen 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

Bei den Häufigkeitsangaben zur Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- 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)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen wie z. B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Peripheres Ödem
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) Hypomagnesiämie kann mit Hypokalzämie korrelieren
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Insomnia
	Selten	Agitation, Verwirrung, Depression
	Sehr selten	Aggression, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesie, Somnolenz
	Selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Selten	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerz, Konstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit/ Erbrechen Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Trockener Mund
	Selten	Stomatitis und gastrointestinale Candidiasis
	Nicht bekannt	mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorher bestehender Leberkrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Rash, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensitivität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	Gelegentlich	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule
	Selten	Arthralgie, Myalgie
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitial-nephritis, bei einigen Patienten wurde über gleichzeitiges Nierenversagen berichtet
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	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

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.

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 gegen säurebedingte Beschwerden, 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.

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 Ikkus-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 Esomeprazol behandelten Patienten bzw. bei 10,3 % der Placebo behandelten Patienten erneut zu Blutungen. 30 Tage nach erfolgter Hämostase lag die Häufigkeit des Wiederauftretens von Blutungen bei 7,7 % in der Placebo-behandelten Gruppe gegenüber 13,6 % in der Placebo-behandelten Gruppe.

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.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen wurde während einer Langzeit-Behandlung mit Esomeprazol eine Zunahme der ECL-Zellen (Enterochromaffine Zellen) beobachtet, die möglicherweise auf die erhöhten Gastrin-Serumkonzentrationen zurückzuführen ist. 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 Jahre) zur Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren trat bei 61 % der Kinder eine ECL Zellen Hyperplasie, in geringem Ausmaß ohne bekannter klinischer Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophisches 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 scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt bei gesunden Probanden etwa 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der größte Teil des Esomeprazol-Metabolismus erfolgt über das polymorphe CYP2C19-Ezym, 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 so genannten schnellen Metabolisierern, wider.

Die totale Plasmaclearance beträgt nach einer Einzeldosis etwa 17 l/h und nach wiederholter Verabreichung etwa 9 l/h. 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 Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung etwa 1,3 Stunden. Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde für Dosen von bis zu 40 mg zweimal täglich) untersucht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazol-Gabe zu. Die Zunahme ist dosisabhängig und hat eine mehr als dosisproportionale Zunahme der AUC nach wiederholter Verabreichung zur Folge. Die Zeit- und Dosisabhängigkeit beruhen auf einer Abnahme des Firstpass-Metabolismus und der systemischen Clearance, die vermutlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seinen Sulfonmetaboliten verursacht sind.

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.

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.

Leberinsuffizienz

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.

Niereninsuffizienz

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.

Ältere Personen

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

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-Leveln, die vergleichbar mit einer klinischen Exposition sind, auf und könnten daher ein Relevanz für die klinische Anwendung haben:

Gastrische ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide wurden in Carcinogenitäts-Studien an Ratten, die mit der razemischen Mischung behandelten wurden, beobachtet. Diese Veränderungen bei den Ratten sind das Ergebnis andauernder ausgeprägter Hypergastrinämie infolge der verringerten Produktion von Magensäure und werden bei Ratten nach der Langzeitbehandlung mit Säuresekretionshemmern beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt (Pellets)

Saccharose
Maisstärke
Povidon K30
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Macrogol 6000
Talkum
Magnesiumcarbonat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)
Polysorbat 80
Kapselhülle

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisenoxid, rot (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung/HDPE Behältnis

2 Jahre

HDPE Behältnis nach dem Öffnen:

Das Produkt muss innerhalb von 6 Monaten aufgebraucht werden. In der Originalpackung aufbewahren um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung bestehend aus OPA/Alu/PE + DES Film/Alu+PE Folie

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Blisterpackung bestehend aus OPA/Alu/PVC/Alu Folie

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HPDE Behältnis

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für Lagerungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA-Alufolie-PE + DES Film/Alufolie + PE Folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 magensaftresistente Kapseln in einer Faltschachtel

Blisterpackung (OPA/Alu/PVC/Alu Folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 und 100 magensaftresistente Kapseln in einer Faltschachtel

HPDE Behältnis mit PP Verschluss mit Trockenmittel: 98 magensaftresistente Kapseln und die Trockenkapsel in einer Faltschachtel. Essen Sie nicht die Trockenkapsel im HDPE Behältnis.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Verabreichung über eine Magensonde (≥ 16 French size)

1. Öffnen Sie die Kapsel und geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze. 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, um die Pellets in Dispersion zu bringen.

3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und kontrollieren Sie, dass die Spritzenspitze 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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

20 mg: 1-29044

40 mg: 1-29045

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 10.03.2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 15.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

06/2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des BASG - Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (<https://www.basg.gv.at/>) verfügbar.