

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Durotiv 20 mg magensaftresistente Tabletten

Durotiv 40 mg magensaftresistente Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 mg: Jede magensaftresistente Tablette enthält 22,3 mg Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat, entsprechend 20 mg Esomeprazol.

40 mg: Jede magensaftresistente Tablette enthält 44,5 mg Esomeprazol-Magnesiumtrihydrat, entsprechend 40 mg Esomeprazol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

20 mg: Jede magensaftresistente Tablette enthält 28 mg Saccharose.

40 mg: Jede magensaftresistente Tablette enthält 30 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

20 mg: Hell-pinke, längliche, bikonvexe, beschichtete Tabletten, mit einer Größe von 7 mm x 14 mm, auf der einen Seite mit der Stärkenangabe 20 mg und auf der anderen mit den Buchstaben <sup>A</sup>EH eingraviert.

40 mg: Pinke, längliche, bikonvexe, beschichtete Tabletten, mit einer Größe von 8 mm x 16 mm, auf der einen Seite mit der Stärkenangabe 40 mg und auf der anderen mit den Buchstaben <sup>A</sup>EI eingraviert.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Durotiv Tabletten sind indiziert bei Erwachsenen

bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung von erosiver Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven
- Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

zur Eradikation von *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur

- Heilung von mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus duodeni
- Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter pylori* verbundenem Ulcus

bei Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen

- Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID Therapie

- Zur Vorbeugung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* im Zusammenhang mit NSAID-Therapie bei Risikopatienten

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

zur Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom

Durotiv Tabletten sind indiziert bei Jugendlichen ab 12 Jahren:

bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung von erosiver Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung von Rezidiven
- Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

*Erwachsene:*

*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 von Rezidiven  
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. Bei Bedarf kann eine Dosierung von 20 mg einmal täglich, wenn notwendig, angewendet werden. Bei mit NSAID behandelten Patienten, bei denen ein Risiko einer Entwicklung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* besteht, wird eine nachfolgende Symptomkontrolle durch eine Anwendung bei Bedarf nicht empfohlen.

*Zur Eradikation von Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur*

- Heilung von mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus duodeni und
- Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus

20 mg Durotiv mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin, jeweils zweimal täglich 7 Tage lang.

*Patienten, die eine NSAID Langzeit-Therapie benötigen*

- Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAID-Therapie:  
Die übliche Dosis ist 20 mg einmal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 4-8 Wochen.
- Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAID Therapie bei Risikopatienten:  
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 von Zollinger Ellison Syndrom*

Die empfohlene Anfangsdosierung ist Durotiv 40 mg zweimal täglich. Die Dosierung soll in weiterer Folge individuell angepasst, und die Behandlung fortgesetzt werden, so lange aus ärztlicher Sicht Bedarf besteht. Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten kann die Mehrheit der Patienten mit einer Dosis von 80 mg bis 160 mg Esomeprazol zufriedenstellend behandelt werden. Bei einer Dosierung von mehr als 80 mg pro Tag soll die Dosis auf zwei Gaben täglich 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 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 von Rezidiven  
20 mg einmal täglich
- Symptomatische Behandlung 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.

##### *Kinder unter 12 Jahren:*

Durotiv 20 mg magensaftresistente Tabletten und Durotiv 40 mg magensaftresistente Tabletten sind bei Kindern unter 12 Jahren nicht anzuwenden, da es dazu keine Daten gibt.

#### *Art der Anwendung*

Die Tabletten sind im Ganzen mit Flüssigkeit zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden.

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Tabletten auch in einem Glas, halb gefüllt, mit kohlenstoffsaurem Wasser dispergiert werden. Andere Flüssigkeiten sollen nicht verwendet werden, da die magensaftresistente Hülle sich sonst auflösen könnte. Die Dispersion umrühren, bis die Tablette zerfallen ist, und die Flüssigkeit mit den Pellets sofort oder innerhalb von 30 Minuten trinken. Das Glas mit der Menge eines halben Glases Wasser spülen und trinken. Die Pellets dürfen weder gekaut noch zerdrückt werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, können die Tabletten in kohlenstoffsaurem Wasser dispergiert und durch eine Magensonde verabreicht werden. Es ist wichtig zu prüfen, ob die ausgewählte Spritze und Sonde geeignet sind. Für die Vorbereitung und Verabreichung siehe 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 zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Beim Auftreten von beunruhigenden Symptomen (z.B. deutlichem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Blutstuhl) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür soll eine bösartige Krankheit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Durotiv Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

#### Langzeitbehandlung:

Patienten mit Langzeitbehandlung (speziell solche, die länger als ein Jahr lang behandelt werden) sollten in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

#### Anwendung bei Bedarf:

Patienten, die Durotiv bei Bedarf nehmen, sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sich ihre Symptome ändern.

#### Helicobacter pylori Eradikation

Bei der Verschreibung von Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sind mögliche Wechselwirkungen mit allen Komponenten der Tripeltherapie zu bedenken. Clarithromycin ist ein Hemmer von CYP3A4, und es sind daher bei Anwendung der Tripeltherapie bei Patienten, welche laufend andere Arzneimittel einnehmen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Cisaprid, die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen von Clarithromycin zu bedenken.

#### 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 ventrikuläre 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 Frakturrisiko an Hüft- bzw. Handgelenk und an der Wirbelsäule leicht erhöhen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren. 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, Durotiv 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 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.

#### Schwere kutane Nebenwirkungen

Schwere 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.

#### Saccharose:

Diese Arzneispezialität enthält Saccharose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen einer Fruktoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Natrium:

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

#### Interferenz mit Laboruntersuchungen:

Erhöhte Chromogranin A (CgA)-Spiegel können mit Untersuchungen bezüglich neuroendokriner Tumore interferieren. Zur Vermeidung dieser Interferenz sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 Tage vor Bestimmung des CgA-Spiegels beendet 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.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen

##### 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. 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<sub>max</sub> und C<sub>min</sub>). 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 einer 1mal täglichen Gabe von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg ohne Omeprazol 20 mg beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg 1mal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> um 36–39 % und die mittlere AUC, C<sub>max</sub> und C<sub>min</sub> 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).

##### 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. So wie bei der Behandlung 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). Eine 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.

#### Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden:

Esomeprazol hemmt CYP2C19, das Enzym, von welchem Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Bei der Kombination von Esomeprazol mit Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin etc., kann daher die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht sein, und eine Dosisreduktion erforderlich sein. Das ist vor allem bei der Verschreibung von Esomeprazol bei einer bedarfsorientierten Anwendung zu bedenken.

#### Diazepam:

Die gleichzeitige Verabreichung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer 45%-igen Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrates Diazepam.

#### Phenytoin:

Gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte zu einem 13%-igen Anstieg des Trough-Plasmaspiegels von Phenytoin bei Patienten mit Epilepsie. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen von Phenytoin zu überwachen, wenn die Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder abgesetzt wird.

#### Voriconazol:

Omeprazol (40 mg 1mal täglich) führte zu einer Erhöhung der Werte für  $C_{max}$  und  $AUC_{\tau}$  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 Durotiv 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:

Die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei Patienten in einer klinischen Studie, die mit Warfarin behandelt wurden, zeigte, dass die Koagulationszeit innerhalb des akzeptierten Bereichs bleibt. Dennoch gab es nach der Zulassung Berichte von erhöhter INR (International Normalised Ratio) von klinischer Bedeutung bei gleichzeitiger Behandlung. Eine Überwachung wird zu Beginn und am Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Esomeprazol während einer Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten 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.

#### Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

##### Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren

Esomeprazol wird über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) führte zu einer Verdoppelung der Esomeprazol-Exposition (AUC). Die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und einem kombinierten Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4 kann mehr als eine Verdoppelung des Esomeprazol-Spiegels bewirken. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve,  $AUC_{\tau}$ , von Omeprazol wurde durch Voriconazol, einem Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4, um 280% erhöht. Eine Dosisanpassung von Esomeprazol ist in diesen Fällen normalerweise nicht nötig. Trotzdem muss eine Dosisanpassung bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz in Betracht gezogen werden.

##### 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:

Die klinischen Daten für die Anwendung von Durotiv bei schwangeren Frauen sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über die Anwendung des Razemates, Omeprazol, bei einer größeren Anzahl von schwangeren Frauen weisen auf keine Missbildungen oder fötotoxische Wirkungen hin. Tierstudien mit Esomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der embryonalen/fötalen Entwicklung hin. Tierstudien mit dem entsprechenden Razemat weisen auf keine direkten oder indirekten gefährlichen Wirkungen hinsichtlich der Schwangerschaft, der Geburt oder der postnatalen Entwicklung hin. Bei der Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Eine geringe Datenmenge von schwangeren Frauen (300 – 1.000 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 verschwommenes Sehen (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:

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Laufe von klinischen Studien oder nach der Zulassung mit Esomeprazol erkannt oder vermutet. Es wurde dabei keine Dosisabhängigkeit festgestellt.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt gereiht: 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)

Organklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Blut- und Lymphsystem	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), schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalciämie 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
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Bauchschmerz, Konstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Trockener Mund
	Selten	Stomatitis und gastrointestinale Candidiasis
	Nicht bekannt	Mikroskopische Colitis
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 Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Rash, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensitivität
	Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrose (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt:	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen	Gelegentlich	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder an der Wirbelsäure (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Arthralgie, Myalgie
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitialnephritis, bei einigen Patienten wurde über gleichzeitiges Nierenversagen berichtet
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten:	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:	Selten	Unwohlsein, verstärktes 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:

### Österreich

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 gibt sehr limitierte Erfahrung bis dato mit einer bewussten Überdosierung. Die Symptome, die in Zusammenhang mit 280 mg beschrieben wurden, sind gastrointestinale Symptome und Schwäche. Einzelne Dosen mit 80 mg Esomeprazol waren ohne Folgen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist stark an Plasmaproteine gebunden und ist daher nicht leicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung hat die Behandlung symptomatisch zu erfolgen und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollen ergriffen werden.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol, das S-Isomer von Omeprazol, verringert die Magensäuresekretion aufgrund eines spezifisch gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Das R-Isomer und das S-Isomer von Omeprazol haben eine ähnliche pharmakodynamische Aktivität.

#### Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Dort hemmt es das Enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase, die Protonenpumpe, und hemmt sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion.

#### Pharmakodynamische Wirkung

Nach oraler Verabreichung von 20 mg oder 40 mg Esomeprazol tritt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Nach wiederholter Verabreichung von 20 mg Esomeprazol einmal täglich über 5 Tage hinweg zeigte sich bei einer Messung am 5. Tag, 6 bis 7 Stunden nach Verabreichung und nach Stimulation mittels Pentagastrin, eine Reduktion des mittleren Säureausstoßes um 90%.

Nach 5-tägiger oraler Verabreichung von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol wird ein intragastrischer pH-Wert >4 erreicht, der über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 Stunden, innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden, bei Patienten mit symptomatischer GERD gehalten werden kann. Der Anteil der Patienten, bei denen der intragastrische pH-Wert nach Verabreichung von 20 mg Esomeprazol für mindestens 8, 12 bzw. oder 16 Stunden über 4 bleibt, beträgt 76%, 54% bzw. 24%. Die entsprechenden Zahlen für 40 mg Esomeprazol sind 97%, 92% bzw. 56%.

Bei Verwendung des AUC Wertes als Surrogat-Parameter für die Plasmakonzentration konnte eine Beziehung zwischen der Säuresekretionshemmung und der Exposition mit Esomeprazol gezeigt werden.

Die Heilung von Refluxösophagitis mit 40 mg Esomeprazol tritt bei ca. 78% der Patienten nach 4 Wochen und bei 93% nach 8 Wochen ein.

Eine einwöchige Behandlung mit 20 mg Esomeprazol zweimal täglich und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90% der Patienten zu einer erfolgreichen Eradikation von *Helicobacter pylori*.

Nach der einwöchigen Eradikationsbehandlung ist für die effektive Ulcusheilung und Symptombefreiung bei unkompliziertem Ulcus duodeni kein Bedarf für eine Weiterbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln gegeben.

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen peptischen Ulcus-Blutungen, charakterisiert als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (entsprechend 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 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.

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.

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.

Während der Langzeitbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln wurde das Auftreten von gastrischen Glandularzysten in einer etwas erhöhten Häufigkeit beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Säuresekretionshemmung, sind gutartig und anscheinend reversibel.

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 mit Ranitidin als aktives Vergleichsprodukt zeigte Esomeprazol bei der Heilung von Ulcus ventriculi bei Patienten, die NSAIDs, einschließlich COX-2 selektiver NSAIDs verwendeten, eine bessere Wirkung.

In zwei Studien mit Placebo als Vergleichsprodukt zeigte Esomeprazol bei der Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten (Alter >60 und/oder mit vorherigem Ulcus), die NSAIDs, einschließlich COX-2 selektiver NSAIDs verwendeten, eine bessere Wirkung.

#### 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 bekannte klinische Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von karzinoiden Tumoren auf.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption:

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral als magensaftresistentes Granulat verabreicht. Die in vivo-Konversion zum R-Isomer ist vernachlässigbar gering. Esomeprazol wird rasch resorbiert. Plasmaspiegelspitzen treten etwa 1-2 Stunden nach Einnahme auf. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einmaliger Verabreichung von 40 mg Esomeprazol 64% und steigt bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung auf 89% an. Für 20 mg Esomeprazol betragen die entsprechenden Werte 50% bzw. 68%. Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Aufnahme von Esomeprazol, obwohl das keinen bedeutenden Einfluss auf die Wirkung von Esomeprazol auf die intragastrische Azidität 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 über das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der Hauptanteil des Metabolismus von Esomeprazol ist vom polymorphen CYP2C19 abhängig, welches für die Bildung von Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der Rest ist von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, abhängig, welche für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

#### Elimination:

Die Parameter, die im folgenden Text angegeben sind, reflektieren die Pharmakokinetik bei Personen mit aktivem CYP2C19-Enzym (extensive Metabolisierer).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt nach einmaliger Verabreichung ungefähr 17 l/h, nach wiederholter Einnahme ungefähr 9 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung ungefähr 1,3 Stunden.

Esomeprazol wird bei einmal täglicher Dosierung zwischen den Dosierungen vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Tendenz zur Akkumulation.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keinerlei Wirkung auf die Säuresekretion. Fast 80 % der oral verabreichten Dosis werden als Metaboliten im Urin, der Rest über den Stuhl, ausgeschieden. Weniger als 1% der Ausgangssubstanz wird im Urin gefunden.

#### 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 auch 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.

#### Spezielle Patientenpopulation

##### Schlechte Metabolisierer:

Etwa 2,9±1,5% der Bevölkerung haben kein aktives CYP2C19-Enzym und werden als schlechte Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Metabolismus wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung von 40 mg Esomeprazol war bei schlechten Metabolisierern die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve etwa 100% höher als bei Personen, die ein aktives CYP2C19-Enzym haben (extensive Metabolisierer). Die mittleren Spitzen der Plasmakonzentrationen waren um ca. 60% erhöht. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

##### Geschlecht:

Nach einmaliger Verabreichung einer Dosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen um etwa 30% höher als bei Männern. Nach wiederholter

täglicher Verabreichung werden keine geschlechterspezifischen Unterschiede beobachtet. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion:

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit schwach bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion geringer, wodurch eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist daher eine maximale Dosis von 20 mg nicht zu überschreiten. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen bei einmal täglicher Dosierung keine Tendenz zur Akkumulation.

Beeinträchtigte Nierenfunktion:

Es wurden keine Studien mit Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt. Da die Nieren verantwortlich sind für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol, jedoch nicht für die Eliminierung von Esomeprazol selbst, ist anzunehmen, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion unverändert ist.

Ältere Patienten:

Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71-80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Kinder und Jugendliche:

Jugendliche 12-18 Jahre:

Nach wiederholter Verabreichung einer Dosis von 20 mg oder 40 mg Esomeprazol war die Gesamtexposition (AUC) und die Zeit (t<sub>max</sub>) zur Erreichung der maximalen Wirkstoffkonzentration im Plasma bei 12-18 jährigen ähnlich denen von Erwachsenen für beide Esomeprazol-Dosierungen.

### **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 eine 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**

Glycerolmonostearat 40-55,  
Hydroxypropylcellulose,  
Hypromellose,  
Eisenoxid (20 mg Tabletten: rötlich-braun und gelb; 40 mg Tabletten: rötlich-braun) (E 172)  
Magnesiumstearat,  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(I:I) Dispersion 30%,  
mikrokristalline Cellulose,  
synthetisches Paraffin,  
Macrogol,  
Polysorbat 80,  
Crospovidon,  
Natriumstearyl fumarat,  
Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke),  
Talkum,

Titandioxid (E 171),  
Triethylcitrat.

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit:**

3 Jahre

Klimazonen III-IV: 2 Jahre für 40 mg Tabletten und 18 Monate für 20 mg Tabletten.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis (Fläschchen) fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

- Polyethylenfläschchen mit einem Sicherheits-Polypropylenschraubverschluss, der mit einer Trockenkapsel ausgestattet ist.
- Aluminium/Aluminium Blister.

20 mg, 40 mg: Fläschchen zu 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) Tabletten.

20 mg, 40 mg: Blisterpackungen in Wallets und/oder Karton zu 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

### Handhabungshinweise für Verabreichung durch eine Magensonde

1. Legen Sie die Tablette in eine geeignete Spritze und füllen Sie die Spritze mit ca. 25 ml Wasser und ca. 5 ml Luft. Für manche Magensonden wird es notwendig sein, die Menge an Wasser auf 50 ml zu erhöhen, um die Verstopfung des Schlauches durch Pellets zu verhindern.
2. Schwenken Sie die Spritze unmittelbar darauf ca. 2 min lang, um die Tablette aufzulösen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und stellen Sie sicher, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Verbinden Sie die Spritze in der oben genannten Position mit der Magensonde.
5. Schütteln Sie die Spritze und halten Sie sie mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5-10 ml in die Magensonde. Drehen Sie nach der Injektion die Spritze um und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen der Spitze zu verhindern).
6. Drehen Sie die Spritze nach unten und injizieren Sie sofort weitere 5-10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diese Vorgänge bis die Spritze leer ist.
7. Füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie falls notwendig Schritt 5, um Rückstände in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser notwendig sein.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gebro Pharma GmbH, 6391 Fieberbrunn, Österreich

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Durotiv 20 mg: 1-29412

Durotiv 40 mg: 1-29413

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.07.2010

Datum der Verlängerung der Zulassung: 05.06.2015

**10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2025

**VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rp, apothekenpflichtig