ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol ratiopharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol ratiopharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Magnesium-Dihydrat).

Eine magensaftresistente Hartkapsel enthält 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Magnesium-Dihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

	20 mg magensaftresistente Hartkapseln	40 mg magensaftresistente Hartkapseln
Saccharose	28,46-32,56 mg	56,93-65,11 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. Kapselgröße: Nr. 3
40 mg: der Körper und die Kappe der Kapsel sind rosa. Der Inhalt der Kapsel sind weiße bis fast weiße Pellets. Kapselgröße: Nr. 1

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

<u>Esomeprazol ratiopharm Kapseln sind indiziert bei Erwachsenen:</u>

Bei gastroösophagealer 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*
- 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 ratiopharm Kapseln sind indiziert bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren:

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

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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.

I*n Kombination mit einem geeigneten Antibiotika-Schema zur Eradikation von Helicobacter pylori*
- *Abheilung von Helicobacter-pylori-assoziierten Duodenalulzera und*
- *Rezidivprophylaxe von peptischen Ulzera bei Patienten mit Helicobacter-pylori-assoziierten Ulzera*

20 mg Esomeprazol ratiopharm 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 Esomeprazol ratiopharm 40 mg 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
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Wegen der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit starker Einschränkung der Nierenfunktion, ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
- *Behandlung 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.

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

Kinder unter 12 Jahren
Esomeprazol ratiopharm soll 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 die Pellets können 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 geöffnet und die Pellets in kohlensäurefreiemWasser suspendiert und über 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).

Die im Behältnis enthaltene Trockenkapsel ist nicht zum Verzehr geeignet.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

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

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

Resorption von Vitamin B12
Esomeprazol kann, wie alle Säureblocker, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie vermindern. Dies sollte bei Patienten mit vermindertem Vitamin B12-Speicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin B12-Aufnahme bei einer Langzeit-Therapie berücksichtigt werden.

Hypomagnesiämie
Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs (Protonenpumpenhemmern) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturrisiko
Protonenpumpenhemmer, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40% erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (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 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 und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer zwingend erforderlich ist, wird eine engmaschige klinische Überwachung empfohlen zusammen mit einer Steigerung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir; 20 mg Esomeprazol sollten nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder am Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten 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 (SCARs)
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), 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 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.

Hilfsstoffe
Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro magensaftresistente Hartkapsel, d.h. es ist nahezu „natriumfrei".

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteaseinhibitoren
Es wurde berichtet, das Omeprazol mit einigen Proteaseinhibitoren interagiert. Die klinische Bedeutung und die Mechanismen hinter diesen berichteten Wechselwirkungen sind prinzipiell nicht bekannt. Ein während der Omeprazol-Behandlung erhöhter Magen-pH-Wert kann die Absorption von Proteaseinhibitoren verändern. Andere mögliche Wechselwirkungen sind durch Hemmung von CYP 2C19 bedingt.

Es wurden verminderte Serumwerte von Atazanavir und Nelfinavir berichtet, wenn diese gleichzeitig mit Omeprazol verabreicht werden und daher wird eine gleichzeitige Anwendung 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 Verringerung der Atazanavir-Exposition um etwa 30 % im Vergleich zu der bei der nach Gabe von Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100 mg einmal täglich ohne Omeprazol 20 mg einmal täglich beobachteten Atazanavir-Exposition. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduzierte die mittlere AUC, C_{max} und C_{min} von Nelfinavir um 36-39 % ; die mittlere AUC, C_{max} und C_{min} des pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 wurde um 75-92 % reduziert. 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).

Während gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) wurden erhöhte Saquinavir-Serumwerte (80-100 %) (bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir) berichtet. Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg einmal täglich hatte keinen Effekt auf die Exposition von Darunavir (bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir) und Amprenavir (bei gleichzeitiger Verabreichung von Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg einmal täglich hatte keinen Effekt auf die Amprenavir-Exposition (mit oder ohne gleichzeitige(r) Verabreichung von Ritonavir).

Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg einmal täglich hatte keinen Effekt auf die Lopinavir-Exposition (bei gleichzeitiger Verabreichung von 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 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). 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 Arzneimitteln wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw. zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel kommen, so dass eventuell eine Dosisreduktion erforderlich wird. Dies ist insbesondere bei Verordnung von Esomeprazol nach Bedarf zu beachten.

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

Phenytoin
Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte bei Patienten mit Epilepsie zu einem Anstieg der Plasmatalspiegel 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 AUCτ 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
Bei gesunden Probanden bewirkte die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol eine

Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Cisaprid um 32 % und eine Verlängerung der Eliminationshalbwertzeit (t1/2) um 31 %. Dagegen stieg die maximale Plasmakonzentration nicht signifikant an. Die nach alleiniger Verabreichung von Cisaprid beobachtete geringe Verlängerung des QTc-Intervalls verstärkte sich bei Verabreichung von Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol nicht (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 Cumarin-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
Untersuchungen zeigten, dass Esomeprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

Naproxen oder Refecoxib
Studien zur gleichzeitigen Verabreichung von Esomeprazol und entweder Naproxen oder Rofecoxib ergaben kurzfristig keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

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

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren
Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Esomeprazol zu einer erniedrigten Esomeprazol-Konzentration im Serum führen.

Kinder und Jugendliche
Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen für Esomeprazol keine hinreichenden klinischen Daten zu exponierten Schwangerschaften vor. 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 (siehe Abschnitt 5.3).

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen
Im klinischen Studienprogramm zu Esomeprazol und im Rahmen der Postmarketing-Erfahrung wurden die folgenden Nebenwirkungen identifiziert oder es ergab sich ein Verdacht auf diese Wirkungen. Bei keiner der Nebenwirkungen zeigte sich eine Dosisabhängigkeit.

Bei den Häufigkeitsangaben zur Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥1/10)
- Häufig (≥1/100, <1/10)
- Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
- Selten (≥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.); schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalciämie korrelieren. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Insomnie
	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 Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerz, Konstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	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 Unterhautzellgewebes	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 erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Arthralgie, Myalgie
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis, 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, 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 direkt 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: Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen, 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 Wirkungen
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 pHWert 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 lkus-Abheilung und Symptomlinderung keine nachfolgende Monotherapie mit antisekretorischen Arzneimitteln 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-(enterochromaffin-ähnliche)Zellen beobachtet, die möglicherweise auf die erhöhten Gastrin-Serumkonzentrationen zurückzuführen ist. Diese Ergebnisse werden als nicht klinisch relevant betrachtet.

Unter einer Langzeit-Behandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln 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 bekannte klinische Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von karzinoiden Tumoren auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Verteilung
Das 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. Die Plasmaeliminationshalbwertzeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung etwa 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 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±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.

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

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

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

Kapselinhalt (Pellets)
Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3000
Macrogol 6000
Talkum ((E 553b)
Schweres Magnesiumcarbonat
Polysorbat 80 (E 433)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Dispersion 30%

Kapselhülle
Gelatine (E 441)
Titandioxid (E171)
Rotes Eisenoxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung /HDPE-Behältnis: 24 Monate
HDPE-Behältnis: Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen: 6 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung (OPA/Al/PE + Trockenfilmüberzug/Al-Folie):
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
oder
Blisterpackung (OPA/Al/PVC + Al-Folie):
Nicht über 30°C lagern.
In der Originalpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

HPDE-Behältnis
Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (OPA/Al/PE + Trockenfilmüberzug/Al-Folie): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 magensaftresistente Hartkapseln in einer Faltschachtel

Blisterpackung (OPA/Al/PVC + Al-Folie): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 magensaftresistente Hartkapseln in einer Faltschachtel

HPDE-Behältnis mit PP-Verschluss mit Trockenmittel: 98 magensaftresistente Hartkapseln und eine Trockenkapsel in einer Faltschachtel. Die im Behältnis enthaltene Trockenkapsel ist nicht zum Verzehr geeignet.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Verabreichung über eine Magensonde
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

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.-Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Esomeprazol ratiopharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln: 1-29563
Esomeprazol ratiopharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln: 1-29564

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.08.2010
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.11.2014

10. STAND DER INFORMATION

05.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig