

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Esomeprazol STADA 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol STADA 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Esomeprazol STADA 20 mg

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 8,05 mg Saccharose, 1,85 Mikrogramm Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und 0,56 Mikrogramm Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)

Esomeprazol STADA 40 mg

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 16,09 mg Saccharose, 3,65 Mikrogramm Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218) und 1,1 Mikrogramm Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

Esomeprazol STADA 20 mg

Kapsel mit einem opak-gelben Kapseloberteil und einem opak-weißen Kapselunterteil, die beide in schwarzer Schrift den Aufdruck „20 mg“ tragen. Die Kapsel enthält gebrochen weiße bis gräuliche Mikrogranulat-Kügelchen.

Esomeprazol STADA 40 mg

Kapsel mit einem opak-gelben Kapseloberteil und einem opak-gelben Kapselunterteil, die beide in schwarzer Schrift den Aufdruck „40 mg“ tragen. Die Kapsel enthält gebrochen weiße bis gräuliche Mikrogranulat-Kügelchen.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol STADA Kapseln sind angezeigt bei Erwachsenen:

- Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)
 - Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
 - Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
 - Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD).
- Zur Eradikation des *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und
 - Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und
 - Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera.
- Bei Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen
 - Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden.
 - Zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden.
- Zur Langzeitbehandlung nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor erneuten Blutungen peptischer Ulcera.
- Zur Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms.

Esomeprazol STADA Kapseln sind angezeigt bei Jugendlichen ab 12 Jahren

- Bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)
 - Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
 - Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
 - Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD).

In Kombination mit Antibiotika zur Behandlung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
1-mal täglich 40 mg Esomeprazol für 4 Wochen.
Eine zusätzliche Therapie über 4 Wochen wird bei Patienten empfohlen, bei denen die Ösophagitis noch nicht abgeheilt ist oder die persistierende Symptome haben.

- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Ist nach 4 Wochen keine Symptomkontrolle erreicht, sollten bei dem Patienten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Es kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit NSAR behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi oder duodeni zu entwickeln, wird die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Therapie nach Bedarf nicht empfohlen.

Eradikation des Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und
- Rezidivprophylaxe peptischer Ulcera bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera.

20 mg Esomeprazol in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen

Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit NSAR verursacht werden: Die übliche Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol. Die Behandlungsdauer beträgt 4 - 8 Wochen.

Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit NSAR bei Risikopatienten verursacht werden: 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

Langzeitbehandlung nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor erneuten Blutungen peptischer Ulcera. 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 beträgt 2-mal täglich 40 mg Esomeprazol. Anschließend sollte die Dosierung individuell angepasst und die Behandlung so lange wie klinisch erforderlich fortgesetzt werden. Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten kann die Mehrheit der Patienten mit einer Tagesdosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei Tagesgesamt Dosen von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzelgaben aufgeteilt werden.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der begrenzten Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Maximaldosis von 20 mg Esomeprazol STADA nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Pädiatrische Population

Jugendliche ab 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
1-mal täglich 40 mg Esomeprazol für 4 Wochen.
Eine zusätzliche Therapie über 4 Wochen wird bei Patienten empfohlen, bei denen die Ösophagitis noch nicht abgeheilt ist oder die persistierende Symptome haben.
- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Ist nach 4 Wochen keine Symptomkontrolle erreicht, sollten bei dem Patienten weitere Untersuchungen durchgeführt werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden.

Behandlung des Helicobacter-pylori-assoziierten Ulcus duodeni

Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sind die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Richtlinien bezüglich Bakterienresistenzen, Behandlungsdauer (üblicherweise 7 Tage aber manchmal bis zu 14 Tage) und die geeignete Verwendung von antibakteriellen Substanzen zu berücksichtigen. Die Behandlung sollte von einem Spezialisten überwacht werden.

Die empfohlene Dosierung ist:

Gewicht	Dosierung
30 - 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7.5 mg/kg Körpergewicht werden gemeinsam zweimal täglich während einer Woche verabreicht.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden gemeinsam zweimal täglich während einer Woche verabreicht.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol STADA sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden. Es stehen geeignetere Darreichungsformen von Esomeprazol zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Kapseln sollen im Ganzen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut oder geöffnet werden.

Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln geöffnet und ihr Inhalt in einem halben Glas mit Wasser ohne Kohlensäure gelöst werden. Andere Flüssigkeiten sollten hierzu nicht verwendet werden, weil sich der magensaftresistente Überzug auflösen könnte. Umrühren und die Flüssigkeit mit dem Granulat sofort oder innerhalb von 30 Minuten trinken. Das Glas nochmals zur Hälfte mit Wasser füllen und austrinken. Das Granulat darf nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, kann der Inhalt der Kapseln in kohlensäurefreiem Wasser aufgelöst und über eine Magensonde verabreicht werden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde sorgfältig geprüft wird.

Für die Zubereitung und weitere Anwendungshinweise 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 gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Alarmzeichen auftreten (z.B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Magengeschwür sollte

eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

Langzeitbehandlung

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Anwendung bei Bedarf

Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert.

Helicobacter pylori Eradikation

Wenn Esomeprazol zur Beseitigung von *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie bedacht werden. Da Clarithromycin ein potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzym ist, sollten auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin berücksichtigt werden, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

Gastrointestinale Infektionen

Eine Therapie mit Protonenpumpenhemmern kann dazu führen, dass das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonellen* und *Campylobacter*, leicht erhöht ist (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption von Vitamin B12

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

Hypomagnesiämie

Über schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die mit Protonenpumpenhemmern (PPIs), wie Esomeprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen jedoch für ein Jahr, behandelt wurden. Schwere Hypomagnesiämie-Manifestationen, wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten, aber diese können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Magnesium-Substitution und nach dem Absetzen der PPI.

Bei Patienten unter Langzeittherapie oder solchen, die PPIs mit Digoxin oder Arzneimittel, die eine Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika) einnehmen, sollte das Gesundheitspersonal den Magnesium-Spiegel vor der PPI Behandlung sowie regelmäßig während der Behandlung messen.

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

Risiko für Frakturen

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr) eingesetzt werden, könnten das Risiko für Frakturen der Hüfte, des Handgelenks und der Wirbelsäule, vorwiegend bei älteren Menschen oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, moderat erhöhen. Beobachtungsstudien lassen vermuten, dass Protonenpumpeninhibitoren das allgemeine Risiko für Frakturen um 10 – 40 % erhöhen könnten. Auch andere Risikofaktoren könnten daran beteiligt sein. Osteoporose-Risikopatienten sollten entsprechend den aktuellen klinischen Richtlinien überwacht werden und eine adäquate Einnahme von Vitamin D und Calcium sollte gewährleistet sein.

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen, wird eine engmaschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen; eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder 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.

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.

Einfluss auf Laboruntersuchungen

Ein erhöhter Spiegel an Chromogranin A (CgA) könnte Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu verhindern, sollte die Behandlung mit Esomeprazol vorübergehend mindestens 5 Tage vor der CgA-Messung ausgesetzt 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.

Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit der seltenen hereditären Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Esomeprazol STADA nicht einnehmen.

Parahydroxybenzoate

Dieses Arzneimittel enthält Parahydroxybenzoate, die allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, auslösen können.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteasehemmer:

Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19. Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir (Verringerung der AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte den Einfluss von Omeprazol auf die Exposition gegenüber Atazanavir nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20

mg 1-mal täglich) und Atazanavir 400 mg / Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer etwa 30 %igen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir im Vergleich zur Exposition, die bei täglicher Gabe von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir ohne gleichzeitige Gabe von 20 mg Omeprazol pro Tag beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) reduzierte die mittleren AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte von Nelfinavir um 36-39 % und die mittleren AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte 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).

Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol hatte keinen Effekt auf die Exposition gegenüber Lopinavir (gleichzeitig 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-Behandlung 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. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um

10 % (um bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden). Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Esomeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, das für die Metabolisierung von Esomeprazol wesentliche Enzym. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Arzneimitteln, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw., kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht sein, sodass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies sollte insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

Diazepam

Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %.

Phenytoin

Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13 %ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird.

Voriconazol

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{\max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Cilostazol

Omeprazol sowie Esomeprazol wirken als Inhibitoren von CYP2C19. Omeprazol, in einer Dosierung von 40 mg führte bei gesunden Probanden in einer Cross-over-Studie, zu einer Zunahme von C_{\max} und AUC für Cilostazol um 18 % bzw. 26 %, und einer seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Cisaprid

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32%igen Zunahme der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die leichte Verlängerung des QTc-Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht weiter zu (siehe auch Abschnitt 4.4).

Warfarin

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde seit Markteinführung bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarinderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol 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 20 mg Esomeprazol und 81 mg ASS 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 keinen klinisch relevanten Einfluss 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.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Exposition gegenüber Esomeprazol (AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als verdoppelten Exposition gegenüber Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von Omeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in den o.g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

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

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von Anwendungen des racemischen Gemischs Omeprazol in der Schwangerschaft zeigen keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. Im Tierexperiment mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fötus. Tierstudien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf die Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

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 Muttermilch übergeht. Es sind nur unzureichende Daten über die Effekte von Esomeprazol auf Neugeborene/Kleinkinder verfügbar. Esomeprazol STADA sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität:

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind bei klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit dessen Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisabhängig.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$ bis $< 1/1\ 000$); 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, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/ anaphylaktischer Schock.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich:	Periphere Ödeme.
	Selten:	Hyponatriämie.
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4), eine schwere Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie korrelieren. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein.
Psychiatrische	Gelegentlich:	Schlaflosigkeit.

Erkrankungen	Selten:	Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen.
	Sehr selten:	Aggressivität, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig:	Kopfschmerzen.
	Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit.
	Selten:	Geschmacksveränderungen.
Augenerkrankungen	Selten:	Verschwommensehen.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich:	Vertigo.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten:	Bronchospasmus.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig:	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich:	Mundtrockenheit.
	Selten:	Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Mikroskopische Colitis
	Gelegentlich:	Erhöhte Leberenzyme.
	Selten:	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht.
	Sehr selten:	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich:	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria.
	Selten:	Haarausfall, Photosensibilität.
	Sehr selten:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-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 und der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten:	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
	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 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

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaproteingebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer

ATC-Code: A02BC05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die R- und S-Isomere 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, wo es das Enzym H⁺K⁺-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion verringert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90 % vermindert (gemessen am 5. Tag, 6 - 7 Stunden nach der Anwendung).

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wird der intragastrale pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer GERD über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden bei über 4 lag, betrug unter 20 mg Esomeprazol 76 %, 54 % und 24 %. Unter 40 mg Esomeprazol betrug die entsprechenden Anteile 97 %, 92 % und 56 %.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis gezeigt werden.

Bei ca. 78 % der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen und bei 93 % nach 8 Wochen geheilt.

Eine einwöchige Behandlung mit 2-mal täglich 20 mg Esomeprazol und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90 % der Patienten zu einer erfolgreichen *Helicobacter pylori*-Eradikation.

Nach der einwöchigen Eradikationstherapie ist bei unkomplizierten Zwölffingerdarmgeschwüren für eine wirksame Heilung des Geschwürs und zur Symptombeseitigung keine weitere Monotherapie mit sekretionshemmenden Arzneimitteln erforderlich.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb charakterisiert wurden (9 %, 43 %, 38 % oder 10 %), randomisiert, um mit Esomeprazol Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) behandelt zu werden. Im Anschluss an die endoskopische Blutstillung erhielten die Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 8 mg/h, oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der initialen 72-stündigen Infusion erhielten alle Patienten offen 27 Tage lang oral 40 mg Esomeprazol zur Säurehemmung. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9 % in der mit Esomeprazol behandelten

Gruppe im Vergleich zu 10,3 % in der mit Placebo behandelten Gruppe auf. Am Tag 30 nach der Behandlung kamen erneute Blutungen bei 7,7 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe vs. 13,6 % in der mit Placebo behandelten Gruppe vor.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. 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 sekretionshemmenden Arzneimitteln wurden vereinzelt Magendrüsenzysten beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht - unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer) - die Anzahl derjenigen Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonellen* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile*, leicht erhöhen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei Studien mit Ranitidin als aktiver Vergleichssubstanz zeigte Esomeprazol eine bessere Wirkung bezüglich der Heilung von *Ulcera ventriculi* bei Patienten, die NSAR (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwendeten.

In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zu Placebo eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von *Ulcera ventriculi* und *duodeni* bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit *Ulcus* in der Vorgeschichte), die NSAR (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwendeten.

Pädiatrische Population

In einer Studie mit pädiatrischen GERD Patienten (< 1 bis 17 Jahre), die eine Langzeit PPI-Behandlung erhielten, kam es bei 61 % der Kinder zu einer geringgradigen ECL-Zell-Hyperplasie ohne bekannte klinische Bedeutung und ohne Entwicklung einer atrophen Gastritis oder eines carcinoiden Tumors.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistentem Granulat verabreicht. Die *In-vivo*-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Resorption von Esomeprazol erfolgt schnell, wobei die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 1–2 Stunden nach der Einnahme auftreten. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64 % und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89 %. Für 20 mg Esomeprazol sind die entsprechenden Werte 50 % bzw. 68 %. Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen im *Steady State* beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechslung von Esomeprazol erfolgt durch das polymorphe CYP2C19, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil wird durch eine andere spezifische Isoform, nämlich CYP3A4, verstoffwechselt, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Elimination

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, so genannten *extensive metabolizers* (schnellen Verstoffwechslern).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachanwendung. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe 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 in Dosierungen von bis zu 40 mg 2-mal täglich untersucht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Gabe von Esomeprazol zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt bei wiederholter Gabe zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis ist auf einen geringeren *First-pass*-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonylmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen

Schlechte Metabolisierer

Ungefähr $2,9 \pm 1,5$ % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte *poor metabolizer* (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei langsamen Verstoffwechslern um ungefähr 100 % größer als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (*extensive metabolizers*). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren um ungefähr 60 % erhöht.

Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht

Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen um ungefähr 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, was zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol führt. Daher sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Dosis von maximal 20 mg nicht überschritten werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen bei 1-mal täglicher Gabe keine Kumulationstendenz.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

Ältere Patienten

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

Pädiatrische Population

Jugendliche von 12-18 Jahren:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei 12- bis 18-Jährigen die Exposition (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Esomeprazol-Dosen mit denen bei Erwachsenen 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: In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen im Rattenmagen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Magensäurehemmern beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt: Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke), Hypromellose, Dimeticon-Emulsion 35 % (enthält Dimeticon, Propyl-4-hydroxybenzoat, Methyl-4-hydroxybenzoat, Sorbinsäure, Natriumbenzoat, Polyethylenglycolsorbitanmonolaureat Octylphenoxypolythoxyethanol und Propylenglycol), Polysorbat 80, Mannitol, Acetoglyceride, Talkum, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (enthält ein Copolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat, Natriumdodecylsulfat und Polysorbat 80), Triethylcitrat, Macrogolglycerolstearate

Kapselhülle: Eisenoxid schwarz (E172), Schellack, Eisenoxid gelb (E172), Titandioxid (E171), Gelatine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackungen
2 Jahre

Flaschen
Vor dem Öffnen der Flasche: 2 Jahre
Nach dem Öffnen der Flasche: 3 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25°C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen (Flasche). In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen (Blisterpackung).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen, die ein Trockenmittel enthalten und mit einem weißen Schnappdeckel verschlossen sind. Die Flaschenöffnung ist mit einem Induktionssiegel aus Aluminium versiegelt.
Originalpackung mit 28, 30, 90 oder 98 magensaftresistenten Hartkapseln.

Blisterpackungen aus PA-Aluminium-PVC/Aluminiumfolie
Originalpackung mit 7, 14, 15, , 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, oder 100 magensaftresistenten Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung über eine Magensonde

1. Geben Sie den Inhalt der Kapsel in ca. 25 ml oder 50 ml Wasser. (Bei einigen Sonden ist eine Auflösung in 50 ml Wasser erforderlich, um ein Verstopfen der Sonde durch das Granulat zu verhindern). Rühren Sie um.
2. Ziehen Sie die Suspension in einer Spritze auf und fügen Sie ca 5 ml Luft hinzu.
3. Schütteln Sie die Spritze sofort für ungefähr 2 Minuten, um das Granulat aufzulösen.
4. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und versichern Sie sich,

dass die Spitze nicht verstopft ist.

5. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde und behalten Sie die oben beschriebene Position bei.
6. Schütteln Sie die Spritze und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5-10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um und schütteln Sie sie (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen der Spitze zu verhindern).
7. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten und injizieren Sie sofort wieder 5-10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.
8. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 6, um jegliche Reste/Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Maßnahmen erforderlich

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

7. Inhaber der Zulassung

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

8. Zulassungsnummern

Esomeprazol STADA 20 mg
Z.Nr.: 1-30115

Esomeprazol STADA 40 mg
Z.Nr: 1-30119

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

03.03.2011/12.11.2014

10. Stand der Information

Jänner 2025

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig