

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol Actavis 20 mg magensaftresistente Tabletten
Esomeprazol Actavis 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esomeprazol Actavis 20 mg magensaftresistente Tabletten:

Eine magensaftresistente Tablette enthält 20 mg Esomeprazol (entsprechend 21,75 mg Esomeprazol-Magnesiumdihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält maximal 5,65 mg Saccharose.

Esomeprazol Actavis 40 mg magensaftresistente Tabletten:

Eine magensaftresistente Tablette enthält 40 mg Esomeprazol (entsprechend 43,5 mg Esomeprazol-Magnesiumdihydrat).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Eine Tablette enthält maximal 11,3 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette.

Esomeprazol Actavis 20 mg magensaftresistente Tabletten:

Hellrosarote, elliptische, bikonvexe, 6,55 x 13,6 mm große Filmtablette

Esomeprazol Actavis 40 mg magensaftresistente Tabletten:

Rosarote, elliptische, bikonvexe, 8,2 x 17 mm große Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Actavis Tabletten sind angezeigt bei Erwachsenen:

Mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung zur Rezidivprävention bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit geeigneten antibakteriellen Therapieschemata zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und
- Rezidivprävention des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera

Patienten, die eine kontinuierliche Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) benötigen

- Heilung von *Ulcera ventriculi*, die durch NSAR-Therapie verursacht sind
- Prävention von *Ulcera ventriculi* und *duodeni*, die durch NSAR-Therapie verursacht sind, bei Risikopatienten

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

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Esomeprazol Actavis Tabletten sind angezeigt bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren:

Mit gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung zur Rezidivprävention bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
40 mg Esomeprazol einmal täglich für 4 Wochen
Eine Fortsetzung der Behandlung für weitere 4 Wochen wird bei Patienten empfohlen, bei denen die Ösophagitis noch nicht abgeheilt ist oder bei denen die Symptome persistieren.
- Langzeitbehandlung bei Patienten mit abgeheilter Ösophagitis zur Rezidivprävention
20 mg Esomeprazol einmal täglich
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
20 mg Esomeprazol einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Wenn die Symptome nach 4 Wochen noch nicht unter Kontrolle sind, muss der Patient weitergehend untersucht werden. Wenn die Symptome abgeklungen sind, kann eine weitere Symptomkontrolle mit 20 mg Esomeprazol einmal täglich erfolgen. Bei Bedarf kann eine Dosierung von 20 mg einmal täglich, wenn notwendig, angewendet werden. Bei mit NSAR behandelten Patienten, bei denen ein Risiko für die Entwicklung von *Ulcera ventriculi* oder *duodeni* besteht, wird eine Bedarfstherapie zur weiteren Symptomkontrolle nicht empfohlen.

In Kombination mit geeigneten antibakteriellen Therapieschemata zur Eradikation von *Helicobacter pylori* und

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und
- Rezidivprävention des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera
20 mg Esomeprazol mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin, jeweils zweimal täglich für 7 Tage

Patienten, die eine kontinuierliche NSAR-Therapie benötigen

- Heilung von NSAR-assoziierten *Ulcera ventriculi*
Die empfohlene Dosis ist 20 mg Esomeprazol einmal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.

- Prävention von NSAR-assoziierten Ulcera ventriculi und duodeni bei Risikopatienten
20 mg Esomeprazol einmal täglich.

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

40 mg Esomeprazol 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 40 mg Esomeprazol zweimal täglich. Die Dosierung muss anschließend individuell angepasst und die Behandlung so lange wie klinisch erforderlich fortgesetzt werden. Die meisten Patienten können nach den verfügbaren klinischen Daten mit Tagesdosen zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol eingestellt werden. Dosierungen von mehr als 80 mg pro Tag sind aufgeteilt als zwei Einzelgaben einzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion soll eine tägliche Maximaldosis von 20 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

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

Behandlung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Duodenalulcus

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sind die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Richtlinien zur Erregerresistenz, Behandlungsdauer (meist 7 Tage, manchmal bis zu 14 Tagen) sowie zur sachgerechten Anwendung von Antibiotika zu beachten. Die Behandlung ist durch einen Fachmann zu überwachen.

Empfohlene Dosierung:

Körpergewicht	Dosierung
30–40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Esomeprazol, 750 mg Amoxicillin und 7,5 mg/kgKG Clarithromycin, jeweils zweimal täglich für eine Woche
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: 20 mg Esomeprazol, 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin, jeweils zweimal täglich für eine Woche

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Actavis soll bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da besser geeignete Darreichungsformen von Esomeprazol zur Verfügung stehen.

Art der Anwendung

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

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

Für Patienten, die nicht schlucken können, können die Tabletten in kohlenstofffreiem Wasser dispergiert und durch eine Magensonde verabreicht werden. Es ist wichtig zu prüfen, ob die ausgewählte Spritze und Sonde geeignet sind. Für die Vorbereitung und Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von Alarmzeichen (z. B. unbeabsichtigter deutlicher Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Melaena) sowie bei vermutetem oder bestehendem *Ulcus ventriculi* ist eine maligne Erkrankung auszuschließen, da durch die Symptomlinderung unter Behandlung mit Esomeprazol die Diagnosestellung verzögert werden kann.

Langzeittherapie

Patienten unter Langzeittherapie (insbesondere > 1 Jahr) sind regelmäßig zu überwachen.

Bedarfstherapie

Patienten, die eine Bedarfstherapie erhalten, sind anzuweisen, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Symptome verändert.

Eradikation von *Helicobacter pylori*

Wenn Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* verordnet wird, ist auf mögliche Wechselwirkungen durch alle Komponenten der Tripel-Therapie zu achten. Da Clarithromycin ein potenter CYP3A4-Inhibitor ist, sind auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin zu berücksichtigen, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden (wie z. B. Cisaprid).

Gastrointestinale Infektionen

Durch die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann sich das Risiko für gastrointestinale Infektionen, z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, leicht erhöhen (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption von Vitamin B₁₂

Esomeprazol kann, wie alle säurehemmenden Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B₁₂ (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Bei Patienten mit eingeschränktem körpereigenem Speicher oder Risikofaktoren für eine verringerte Vitamin-B₁₂-Resorption ist dies unter Langzeittherapie zu berücksichtigen.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten beobachtet, die für mindestens drei Monate, in den meisten Fällen für ein Jahr, mit Protonenpumpenhemmern (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten; sie können sich jedoch schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPI.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, welche eine Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), soll der Arzt eine Überwachung der Magnesiumspiegel vor und regelmäßig während der Behandlung mit PPI in Betracht ziehen.

Frakturrisiko

Protonenpumpenhemmer, insbesondere wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, vorwiegend bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. In Beobachtungsstudien war das Gesamtfrakturrisiko unter Therapie mit Protonenpumpenhemmern um 10–40 % erhöht, wobei auch andere Risikofaktoren zu dieser Risikoerhöhung beigetragen haben können. Patienten mit Osteoporoserisiko sind entsprechend den aktuellen klinischen Leitlinien zu behandeln und müssen Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

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

Kombination mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unumgänglich erachtet, wird eine engmaschige klinische Überwachung sowie eine Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg plus 100 mg Ritonavir empfohlen; eine Esomeprazol-Dosis von 20 mg darf dabei nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn und am Ende der Behandlung mit Esomeprazol ist die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, zu berücksichtigen. Zwischen Clopidogrel und Omeprazol wurde eine Wechselwirkung beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt. Sicherheitshalber wird von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten.

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 CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 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.

Sonstige Bestandteile

Natrium

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

Saccharose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteasehemmer

Über Wechselwirkungen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern wurde berichtet. Die klinische Bedeutung der beobachteten Wechselwirkungen und die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter gastrischer pH-Wert während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption von Proteasehemmern verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19.

Bei Atazanavir und Nelfinavir wurden bei gleichzeitiger Gabe mit Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet; eine gleichzeitige Anwendung wird daher nicht empfohlen. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) mit 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Verfügbarkeit von Atazanavir (Verringerung der AUC, C_{\max} und C_{\min} um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte den Einfluss von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht ausgleichen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und 400 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir an gesunde Probanden war die Atazanavir-Exposition etwa 30 % geringer als bei einer täglichen Gabe von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir ohne Omeprazol. Die gleichzeitige Verabreichung von einmal täglich 40 mg Omeprazol 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 und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol mit Atazanavir nicht empfohlen und die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Für Saquinavir (bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit einmal täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Darunavir (mit Ritonavir) und Amprenavir (mit Ritonavir). Eine Behandlung mit einmal täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Eine Behandlung mit einmal täglich 40 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Verfügbarkeit von Lopinavir (bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir).

Methotrexat

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPI gegeben wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen gegeben, muss Esomeprazol möglicherweise vorübergehend abgesetzt 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) sind verstärkt zu kontrollieren und die Tacrolimus-Dosis ist gegebenenfalls anzupassen.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Durch die Unterdrückung der Magensäuresekretion bei Behandlung mit Esomeprazol oder anderen PPI kann die Resorption von Arzneimitteln, deren Resorption vom gastrischen pH-Wert abhängig ist, erhöht oder herabgesetzt werden. Wie bei anderen Arzneimitteln, die die Magenazidität verringern, kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib herabgesetzt, die Resorption von Digoxin dagegen erhöht sein. Bei gesunden Probanden nahm bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg/Tag) und Digoxin die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10 %, bei 2 von 10 Probanden sogar um bis zu 30 % zu. Toxische Wirkungen von Digoxin wurden selten beschrieben. Bei Verabreichung hoher Dosen Esomeprazol an ältere Patienten ist jedoch Vorsicht geboten. Die therapeutischen Digoxin-Spiegel sind dann verstärkt zu kontrollieren.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, das wichtigste Enzym bei der Metabolisierung von Esomeprazol. Daher kann sich bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden (wie z. B. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw.), die Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe erhöhen, sodass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies soll insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

Diazepam

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

Phenytoin

Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte bei Epilepsiepatienten zu einer Zunahme der Phenytoin-Talspiegel um 13 %. Es wird daher empfohlen, die Plasmakonzentrationen von Phenytoin bei Einleitung oder Beendigung einer Esomeprazol-Behandlung zu kontrollieren.

Voriconazol

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

Cilostazol

Omeprazol sowie Esomeprazol sind CYP2C19-Hemmer. In einer Cross-over-Studie erhöhte die Gabe von 40 mg Omeprazol an gesunde Probanden die C_{\max} - und AUC -Werte von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und von einem seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Cisaprid

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

Warfarin

Bei Verabreichung von 40 mg Esomeprazol an mit Warfarin behandelte Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen die Gerinnungszeiten innerhalb des akzeptablen Bereichs. Nach Markteinführung wurden jedoch unter dieser Kombination in einigen Einzelfällen klinisch relevant erhöhte INR-Werte beobachtet. Bei Patienten, die Warfarin oder andere Cumarinderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen zu 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 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 ist die gleichzeitige Verabreichung von Clopidogrel zu vermeiden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktionen

Amoxicillin und Chinidin

Es wurde gezeigt, dass Esomeprazol keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

Naproxen oder Rofecoxib

Kurzzeitstudien zur gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Naproxen oder Rofecoxib ergaben keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 verstoffwechselt. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Esomeprazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten Hemmer von CYP2C19 und CYP3A4 kann die Bioverfügbarkeit von Esomeprazol mehr als verdoppeln. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC_τ von Omeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in keinem der genannten Fälle eine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit

stark eingeschränkter Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, ist jedoch eine Dosisanpassung zu erwägen.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren

Wirkstoffe, die CYP2C19, CYP3A4 oder beide Enzyme induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut), können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Esomeprazol zu verringerten Esomeprazol-Serumspiegeln führen.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden klinischen Daten zur Exposition mit Esomeprazol während der Schwangerschaft vor. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von mit dem Razemat Omeprazol exponierten Schwangerschaften weisen nicht auf eine Induktion von Fehlbildungen oder fetotoxische Wirkungen hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol lassen keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung erkennen. Tierexperimentelle Studien mit dem Razemat lassen keine direkten oder indirekten schädigenden Wirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen. Bei der Verschreibung von Esomeprazol an Schwangere ist Vorsicht geboten.

Eine mittelgroße Menge an Daten von schwangeren Frauen (300–1000 Schwangerschafts-Outcomes) weist auf keine teratogene oder fötale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es sind nur unzureichende Daten über die Effekte von Esomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge verfügbar. Esomeprazol soll daher in 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 Verschwommensehen (selten) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten dürfen nicht Auto fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden während klinischer Studien zu Eesomeprazol sowie nach Markteinführung festgestellt bzw. vermutet. Keine davon waren dosisabhängig. Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit angegeben (sehr häufig: $\geq 1/10$; häufig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; gelegentlich: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; selten: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; sehr selten: $< 1/10.000$; nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Allergische Reaktionen (z. B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	Periphere Ödeme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypokalzämie einhergehen. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Insomnie
	Selten	Agitiertheit, Verwirrtheit, Depression
	Sehr selten	Aggression, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Benommenheit, Parästhesien, Somnolenz
	Selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	Selten	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Obstipation, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit, Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Stomatitis, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzymwerte
	Selten	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Exanthem, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensibilität
	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	Fraktur 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 auch Nierenversagen gemeldet
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 nur sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Beschwerden und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol traten keine unerwünschten Ereignisse auf. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Esomeprazol wird stark an Plasmaproteine gebunden und ist deshalb schwer dialysierbar. Wie in allen Fällen von Überdosierungen sollen symptomatische und allgemeine supportive Maßnahmen zur Anwendung kommen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei peptischem Ulkus und gastroösophagealer Refluxkrankheit; 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 Hemmer der Protonenpumpen der Parietalzellen. Die pharmakodynamische Aktivität des S- und R-Isomers von Omeprazol ist vergleichbar.

Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in seine aktive Form umgewandelt. Es hemmt dort das Enzym H^+/K^+ -ATPase (die Protonenpumpe) und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion.

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Nach 5-tägiger oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol an Patienten mit symptomatischer GERD wird ein intragastrischer pH-Wert von > 4 über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden beibehalten. Unter 20 mg Esomeprazol betrug der Anteil der Patienten, bei denen ein Magen-pH-Wert > 4 für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden aufrechterhalten wurde, 76 %, 54 % bzw. 24 %, unter 40 mg Esomeprazol 97 %, 92 % bzw. 56 %.

Anhand der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Exposition gezeigt werden.

Eine Heilung der Refluxösophagitis unter 40 mg Esomeprazol wurde bei etwa 78 % der Patienten nach 4 Wochen und bei 93 % der Patienten nach 8 Wochen erreicht.

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

Nach einer einwöchigen Eradikationstherapie ist bei unkomplizierten Duodenalulcera keine weitere Monotherapie mit sekretionshemmenden Arzneimitteln zur wirksamen Ulcusabheilung und zur Symptombeseitigung erforderlich.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Blutungen aus peptischen Ulcera eingeteilt nach Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (9 %, 43 %, 38 % bzw. 10 %) und zur Behandlung mit Esomeprazol-Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) randomisiert. Im Anschluss an die endoskopische Hämostase erhielten die Patienten entweder Esomeprazol (80 mg i.v. über 30 Minuten, dann 8 mg/h als Dauerinfusion) oder Placebo über 72 Stunden. Nach der initialen 72-stündigen Phase erhielten alle Patienten unverblindet 27 Tage lang 40 mg Esomeprazol oral zur Magensäurehemmung. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9 % der Patienten in der Esomeprazol-Gruppe und bei 10,3 % der Patienten in der Placebo-Gruppe auf. Bis 30 Tage nach der Behandlung traten erneute Blutungen bei 7,7 % in der Esomeprazol-Gruppe gegenüber 13,6 % in der Placebo-Gruppe auf.

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 5 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.

Während einer Langzeitbehandlung mit Esomeprazol wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen eine erhöhte Anzahl ECL-Zellen (enterochromaffinähnliche Zellen) beobachtet, was möglicherweise mit den erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Diese Ergebnisse werden als nicht klinisch relevant betrachtet.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen wurde ein etwas häufigeres Vorkommen gastrischer Drüsenkörperzysten beobachtet. Diese gutartigen Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Säuresekretionshemmung und scheinen reversibel zu sein.

Bei einer verminderten Magenazidität aufgrund jeglicher Ursache, z. B. Protonenpumpenhemmern, steigt die Anzahl der Bakterien, die normalerweise im Gastrointestinaltrakt zu finden sind. Durch die Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann sich das Risiko für gastrointestinale Infektionen, z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter* sowie bei Krankenhauspatienten auch mit *Clostridium difficile*, leicht erhöhen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei Studien, in denen als aktive Vergleichssubstanz Ranitidin verwendet wurde, erzielte Esomeprazol eine bessere Heilungswirkung für Magengeschwüre bei Patienten, die nichtsteroidale Antirheumatika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwendeten.

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

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPI erhielten, entwickelten 61 % der Kinder ECL-Zell-Hyperplasien leichten Grades ohne feststellbare klinische Signifikanz und ohne Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von Karzinoiden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form eines magensaftresistenten Granulats eingenommen. Die *in-vivo*-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar. Die Resorption erfolgt rasch, wobei die maximale Plasmakonzentration von Esomeprazol ungefähr 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht wird. Die absolute Bioverfügbarkeit nach einer Einzeldosis von 40 mg beträgt 64 % und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89 %. Für 20 mg Esomeprazol liegen die entsprechenden Werte bei 50 % bzw. 68 %. Durch Nahrungsaufnahme wird die Resorption von Esomeprazol sowohl verzögert als auch reduziert; die Wirkung auf Magenazidität wird dadurch jedoch nicht wesentlich beeinflusst.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State bei gesunden Probanden beträgt etwa 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol ist zu 97 % plasmaproteingebunden.

Biotransformation

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

Elimination

Die nachfolgenden Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik von Personen mit funktionsstarkem CYP2C19-Enzym, sogenannte „starke Metabolisierer“ (extensive metabolizers).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einmaliger Gabe und ca. 9 l/h nach wiederholter Gabe.

Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe ungefähr 1,3 Stunden. Bei einmal täglicher Anwendung wird Esomeprazol im Dosierungsintervall ohne Kumulationstendenz vollständig aus dem Plasma eliminiert.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden in Form der Metaboliten mit dem Urin

ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz konnte im Urin nachgewiesen werden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde für Dosierungen von bis zu zweimal täglich 40 mg untersucht. Die Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer im Verhältnis zur verabreichten Dosis überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. Diese Zeit- bzw. Dosisabhängigkeit ist auf eine Abschwächung des First-Pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die vermutlich durch Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seinen Sulfonylmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen

Schlechte Metabolisierer

Ungefähr $2,9 \pm 1,5$ % der Bevölkerung haben einen Mangel an funktionsfähigem CYP2C19-Enzym und werden als „schwache Metabolisierer“ (poor metabolisers) bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Esomeprazol-Abbau wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal-täglicher Gabe von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei „schwachen Metabolisierern“ um etwa 100 % größer als bei Personen mit einem funktionsstarken CYP2C19-Enzym („starken Metabolisierern“). Die mittleren Plasmaspitzenkonzentrationen waren um etwa 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht

Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter einmal-täglicher Einnahme wurde jedoch kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichten bis mittelstarken Leberfunktionsstörungen beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen vermindert, was zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol führt. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen darf daher eine maximale Dosis von 20 mg nicht überschritten werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keine Kumulationstendenz bei einmal täglicher Gabe.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden bisher keine Studien durchgeführt. Da die Niere für die Ausscheidung der Esomeprazol-Metaboliten, nicht jedoch für die Elimination der Muttersubstanz verantwortlich ist, 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.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche von 12–18 Jahren

Nach Mehrfachgabe von 20 mg oder 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Gesamtverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) mit denen von Erwachsenen bei beiden Dosierungen 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 Kanzerogenitätsstudien mit dem Razemat zeigten sich bei Ratten eine gastrische ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide. Diese gastrischen Wirkungen bei der Ratte sind die Folge einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion und werden bei Ratten nach Langzeitbehandlung mit Säuresekreptionshemmern beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)
Talkum
Triethylcitrat
Hypromellose 3cP
Zuckerkügelchen
Magnesiumstearat
Hydroxypropylcellulose
Glycerinmonostearat 40–55
Polysorbat 80

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose
Povidon K29/32
Macrogol 6000
Crospovidon Typ A
Natriumstearyl fumarat

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol/PEG 400
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

[Nur für Flaschen:] Nach dem ersten Öffnen der Flasche: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit PP-Deckel (Schraubverschlussdeckel), die Flaschen enthalten ein Trocknungsmittel.

Packungsgrößen:

30, 100, 250 oder 500 Tabletten

Aluminium-PVC/PVDC- oder OPA/Aluminium/PVC-Aluminiumfolie-Blisterpackungen

Packungsgrößen:

7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 140 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Verabreichung über Magensonde

1. Die Tablette in eine geeignete Spritze geben und diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft füllen. Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Die Spritze sofort schütteln, bis die Tablette zerfällt.
3. Die Spritze mit der Spitze nach oben halten und prüfen, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Die Spritze in der oben beschriebenen Haltung auf die Sonde setzen.
5. Die Spritze schütteln, dann mit der Spitze nach unten drehen und sofort 5–10 ml in die Sonde injizieren. Die Spritze wieder umdrehen und schütteln (beim Schütteln muss die Spritze mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
6. Die Spritze mit der Spitze nach unten drehen und sofort wieder 5–10 ml in die Sonde injizieren. Diesen Vorgang wiederholen, bis die Spritze geleert ist.
7. Wenn nötig, die Spritze noch einmal mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft füllen und Schritt 5 wiederholen, um restliche Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Esomeprazol Actavis 20 mg magensaftresistente Tabletten: 1-31760

Esomeprazol Actavis 40 mg magensaftresistente Tabletten: 1-31761

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14.01.2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.01.2018

10. STAND DER INFORMATION

03.2025

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig