

esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

esomeprazol Ethypharm 20 mg
magensaftresistente Hartkapseln

esomeprazol Ethypharm 40 mg
magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 20 mg esomeprazol (als Hemimagnesium 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 8,05 mg Saccharose und 1,80 Mikrogramm Benzoesäure (E 210).

Jede Kapsel enthält 40 mg esomeprazol (als Hemimagnesium 1 H₂O).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Kapsel enthält 16,09 mg Saccharose und 3,50 Mikrogramm Benzoesäure (E 210).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

esomeprazol Ethypharm 20 mg: Kapsel mit einem opak-gelben Oberteil und einem opak-weißen Unterteil; Oberteil und Unterteil tragen beide in schwarzer Schrift den Aufdruck „20 mg“. Die Kapsel enthält gebrochen weiße bis gräuliche Mikrogranulat-Kügelchen.

esomeprazol Ethypharm 40 mg: Kapsel mit einem opak-gelben Oberteil und einem opak-gelben Unterteil; Oberteil und Unterteil tragen beide in schwarzer Schrift den Aufdruck „40 mg“. Die Kapsel enthält gebrochen weiße bis gräuliche Mikrogranulat-Kügelchen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

esomeprazol Ethypharm Kapseln sind angezeigt bei:

Erwachsene

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD):

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

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.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen.

Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden.

Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen peptischer Ulcera.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms.

Jugendliche ab 12 Jahren

Gastroösophageale 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 durch *Helicobacter pylori* verursachten Ulcus duodeni

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln geöffnet und ihr Inhalt in ein halbes Glas mit Wasser ohne Kohlensäure gegeben 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 dispergiert 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.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
1-mal täglich 40 mg für 4 Wochen.

Eine zusätzliche Therapie über 4 Wochen wird bei Patienten empfohlen, bei denen die Ösophagitis noch nicht abgeheilt ist

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

oder die persistierende Symptome haben.

- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
1-mal täglich 20 mg.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
1-mal täglich 20 mg 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 erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg 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.

Erwachsene

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 Ethypharm 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.

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.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen peptischer Ulcera

1-mal täglich 40 mg für 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen peptischer Ulcera.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich Esomeprazol Ethypharm 40 mg. 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.

Jugendliche ab 12 Jahren

Behandlung des durch Helicobacter pylori verursachten Ulcus duodeni

Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Leitlinien hinsichtlich Bakterienresistenz, Dauer der Behandlung (meistens 7 Tage, manchmal jedoch bis zu 14 Tagen) und geeignete Anwendung von Antibiotika berücksichtigt werden. Die Behandlung sollte von einem Facharzt kontrolliert werden.

Die Dosierungsempfehlung lautet wie folgt:

Gewicht: 30 - 40 kg

Dosierung: Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Ethypharm 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden eine Woche lang zweimal täglich zusammen verabreicht.

Gewicht: > 40 kg

Dosierung: Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Ethypharm 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden eine Woche lang zweimal täglich zusammen verabreicht.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Ethypharm sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten verfügbar sind.

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 Ethypharm nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



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.

Bedarfstherapie

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

Eradikation des *Helicobacter pylori*

Wenn Esomeprazol zur Beseitigung von *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Triple-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 Triple-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

Magen-Darm-Infektionen

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

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

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

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

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

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

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol Ethypharm mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Resorption von Vitamin B12

Esomeprazol kann wie alle säurehemmenden Arzneimittel zu Hypo- oder Achlorhydrie führen, wodurch die Aufnahme von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) reduziert werden kann. Dies sollte bei Patienten mit einem reduzierten Allgemeinzustand oder Risikofaktoren für eine herabgesetzte Vitamin B12-Resorption bei einer längerfristigen Therapie berücksichtigt werden.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die mit

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



Protonenpumpenhemmern wie Esomeprazol über mindestens 3 Monate und in den meisten Fällen 1 Jahr behandelt wurden. Ernsthafte Manifestationen der Hypomagnesiämie wie Erschöpfung, Tetanie, Delirium, Krampfanfälle, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten, die schleichend beginnen und übersehen werden können. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach zusätzlicher Magnesiumgabe und Absetzen des Protonenpumpenhemmers.

Bei Patienten, bei denen eine längere Behandlung erwartet wird oder die Protonenpumpenhemmer zusammen mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln (wie z. B. Diuretika), die eine Hypomagnesiämie hervorrufen können, einnehmen, sollte vom Arzt vor sowie regelmäßig während der Behandlung mit Protonenpumpenhemmer überlegt werden, den Magnesiumspiegel zu messen.

Frakturrisiko

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen längeren Zeitraum (> 1 Jahr) eingesetzt werden, das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien lassen darauf schließen, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtrisiko für Frakturen um 10 - 40 % erhöhen können. Zum Teil kann diese Erhöhung aber auch mit anderen Risikofaktoren zusammenhängen. Patienten mit einem Osteoporoserisiko sollten nach den geltenden klinischen Richtlinien behandelt werden und eine adäquate Menge an Vitamin D und Calcium einnehmen.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Esomeprazol Ethypharm abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Saccharose

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

Natrium

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

Benzoessäure

Esomeprazol Ethypharm 20 mg: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1,80 Mikrogramm Benzoessäure pro Hartkapsel.

Esomeprazol Ethypharm 40 mg: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 3,50 Mikrogramm Benzoessäure pro Hartkapsel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen

Kinder und Jugendliche

Wechselwirkungsstudien sind nur mit Erwachsenen durchgeführt worden.

Wirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Arzneimitteln erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Aufnahme von Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib herabgesetzt und die Aufnahme von Digoxin heraufgesetzt sein. 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.

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 gleich-

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



zeitige 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 aktiven Metaboliten M8 um 75-92 %. 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). 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). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 %.

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 (International Normalized Ratio) berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarinderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.

Cilostazol

Omeprazol sowie auch Esomeprazol sind CYP2C19-Hemmer. Omeprazol, in einer Cross-over-Studie an gesunde Probanden in einer Dosis von 40 mg verabreicht, erhöhte die C_{max} - und AUC-Werte von Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und einen 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).

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktion

Amoxicillin und Chinidin

Es konnte gezeigt werden, dass Esomeprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharma-

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



kokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

Naproxen oder Rofecoxib

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, sind keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt worden.

Clopidogrel

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden haben eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Wechselwirkung zwischen Clopidogrel (300 mg Auf sättigungsdosis/ 75 mg täglich Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich) gezeigt, was zu einer verringerten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel um durchschnittlich 40 % und zu einer verringerten maximalen Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation um durchschnittlich 14 % führte.

In einer Studie an gesunden Probanden kam es bei Verabreichung von Clopidogrel in Kombination mit einer festgelegten Dosis Esomeprazol 20 mg + Aspirin 81 mg im Vergleich zu Clopidogrel allein zu einer verringerten Exposition von fast 40 % des aktiven Metaboliten von Clopidogrel. Die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation war jedoch bei diesen Probanden in der Clopidogrel- und in der Clopidogrel- + Kombinationsproduktgruppe (Esomeprazol + Aspirin) gleich.

In Beobachtungsstudien und klinischen Prüfungen wurden widersprüchliche Daten zu den klinischen Auswirkungen dieser PK/PD-Wechselwirkung von Esomeprazol, wie schwere kardiovaskuläre Ereignisse, berichtet. Als Vorsichtsmaßnahme wird von

der gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel abgeraten.

Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Esomeprazol wurde über eine Erhöhung des Tacrolimus-Serumspiegels berichtet. Es sollte eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen sowie der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) erfolgen und die Tacrolimus-Dosis, wenn erforderlich, angepasst werden.

Methotrexat

Bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) wurde bei manchen Patienten über einen Anstieg des Methotrexat-Spiegels berichtet. Bei einer hochdosierten Verabreichung von Methotrexat sollte ein vorübergehendes Absetzen von Esomeprazol in Erwägung gezogen werden.

Einfluss 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 Esomeprazol 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.

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 razemischen Gemischs Omeprazol in der Schwangerschaft zeigen keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. In tierexperimentellen Studien mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Eine moderate Anzahl an Daten von schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1000 Schwangerschaften) ergab keine Hinweise auf Missbildungen oder Fetotoxizität oder neonatale Toxizität von Esomeprazol.

Tierstudien zeigten weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht. Es liegen nur unzureichende Daten in Bezug auf die Auswirkungen von Esomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge vor. Es wurden keine Studien bei stillenden Frauen durchgeführt. Daher sollte Esomeprazol Ethypharm während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierstudien mit dem razemischen Gemisch von Omeprazol, oral verabreicht, zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss in Bezug 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 aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit gehören zu den Nebenwirkungen, über die im Rahmen von klinischen Studien (und auch seit Markteinführung) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für die verschiedenen Formulierungen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen ermittelt.

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw.

vermutet worden. Keine davon war dosisabhängig.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | ≥1/10 |
| Häufig | ≥1/100 bis <1/10 |
| Gelegentlich | ≥1/1.000 bis <1/100 |
| Selten | ≥1/10.000 bis <1/1.000 |
| Sehr selten | <1/10.000 |
| Nicht bekannt | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufigkeit: Selten

Leukopenie, Thrombozytopenie

Häufigkeit: Sehr selten

Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Häufigkeit: Selten

Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/ anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Periphere Ödeme

Häufigkeit: Selten

Hyponatriämie

Häufigkeit: Nicht bekannt

Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwerwiegende Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Schlaflosigkeit

Häufigkeit: Selten

Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen

Häufigkeit: Sehr selten

Aggressivität, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufigkeit: Häufig

Kopfschmerzen

Häufigkeit: Gelegentlich

Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit

Häufigkeit: Selten

Geschmacksveränderungen

Augenerkrankungen

Häufigkeit: Selten

Verschwommensehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufigkeit: Gelegentlich

Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufigkeit: Selten

Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufigkeit: Häufig

Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/ Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)

Häufigkeit: Gelegentlich

Mundtrockenheit

Häufigkeit: Selten

Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Häufigkeit: Nicht bekannt

Mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Erhöhte Leberenzyme

Häufigkeit: Selten

Hepatitis mit und ohne Gelbsucht

Häufigkeit: Sehr selten

Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufigkeit: Gelegentlich

Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria

Häufigkeit: Selten

Haarausfall, Photosensibilität

Häufigkeit: Sehr selten

Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systematischen Symptomen (DRESS)

Häufigkeit: Nicht bekannt

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufigkeit: Gelegentlich

Hüft-, Handgelenks- und Wirbelsäulenfrakturen (siehe Abschnitt 4.4)

Häufigkeit: Selten

Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen

Häufigkeit: Sehr selten

Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufigkeit: Sehr selten

Interstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Niereninsuffizienz berichtet

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufigkeit: Sehr selten

Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufigkeit: 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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 an Plasmaproteine gebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemeiner unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C05

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.

Wirkort und Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren

Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt. Dort hemmt es das Enzym H⁺K⁺-ATPase - die Protonenpumpe - und verringert sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion.

Wirkung auf die Magensäuresekretion

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 betragen 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.

Therapeutische Wirkungen der Säurehemmung

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

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



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.

Andere mit der Säurehemmung verbundene Wirkungen

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt

aufgrund der verminderten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass diese Befunde keine klinische Signifikanz haben.

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 *Salmonella* und *Campylobacter* sowie bei hospitalisierten Patienten auch mit *Clostridium difficile*, leicht erhöhen.

Klinische Wirksamkeit

In zwei Studien mit Ranitidin als aktiver Vergleichssubstanz zeigte Esomeprazol eine bessere Wir-

kung 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.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie an pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von <1 bis 17 Jahren) unter Langzeitbehandlung mit PPIs entwickelten 61 % der Kinder eine geringgradige ECL-Zellhyperplasie von nicht bekannter klinischer Signifikanz und ohne Entwicklung von atrophischer Gastritis oder Karzinoidtumoren.

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 erreicht werden. 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

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



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 funktionsfähigen CYP2C19, 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 im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert und zeigt bei 1-mal täglicher Gabe keine Kumulationstendenz.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

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 durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen

Langsame Verstoffwechsler

Ungefähr 2,9 ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionsfähiges CYP2C19 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 funktionsfähigen CYP2C19 (*extensive metabolizers*). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren um ungefähr 60 % erhöht.

Diese Ergebnisse haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Ältere Patienten

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

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.

Leberfunktionsstörung

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.

Nierenfunktionsstörung

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 die Metabolisierung von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

Kinder und Jugendliche

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

Esomeprazol Ethypharm 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Ethypharm 40 mg magensaftresistente Hartkapseln



denen von Erwachsenen vergleichbar.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität und zum kanzerogenen Potenzial, keine Hinweise auf ein besonderes Risiko für den Menschen ergeben. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten: 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 Hemmern der Magensäure beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke)
Hypromellose
Simeticon-Emulsion 30 %, sie enthält Simeticon, Polyoxyethylen-sorbitan-tristearat (Polysorbat 65) (E436), Methylcellulose, Polyethylenglycolstearat, Glyceride, Xanthangummi, Benzoesäure (E210), Sorbinsäure (E200), Schwefelsäure
Polysorbat 80

Mannitol (Ph.Eur.)
Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (C16-C18)
Talkum
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 %, sie enthält ein Copolymer aus Methacrylsäure und Ethylacrylat, Natriumdodecylsulfat und Polysorbat 80
Triethylcitrat
Macrogolglycerolstearate (300-4000) (Ph.Eur.).

Kapselhülle:

Eisen(II, III)-oxid (E 172)
Schellack
Eisen(III)-hydroxidoxid x H₂O (E 172)
Titandioxid (E 171)
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 Silica-Trockenmittel enthalten und mit einem weißen, kindergesicherten PP-Schnappdeckel verschlossen sind. Die Flaschenöffnung ist mit einem Induktionssiegel aus Aluminium versiegelt.

Packungsgrößen: mit 28, 30, 90 oder 98 magensaftresistenten Hartkapseln.

Blisterpackungen aus PA-Aluminium-PVC/Aluminiumfolie

Packungsgrößen: mit 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 oder 140 magensaftresistente Hartkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den 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 Dispergierung 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 zu dispergieren.
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 -

**Esomeprazol Ethypharm 20 mg
magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol Ethypharm 40 mg
magensaftresistente Hartkapseln**

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.

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

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Ethypharm
194, bureaux de la Colline –
Bâtiment D
92213 Saint-Cloud cedex
Frankreich
Tel.: +33 (0)1 41 12 17 20
Fax: +33 (0)1 41 12 17 30

Mitvertrieb
ETHYPHARM GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Deutschland
Telefon: +49 (0) 30 634 99 393
Telefax: +49 (0) 30 634 99 395

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Esomeprazol Ethypharm 20 mg:
81528.00.00
Esomeprazol Ethypharm 40 mg:
81529.00.00

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

Esomeprazol Ethypharm 20 mg:
25.11.2010
Esomeprazol Ethypharm 40 mg:
25.11.2010

10. STAND DER INFORMATION

08/12/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig