

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

*Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg magensaftresistente Hartkapseln*  
*Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

20 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H<sub>2</sub>O).

40 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H<sub>2</sub>O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

20 mg: 28,46 mg – 32,56 mg Saccharose pro magensaftresistente Hartkapsel.

40 mg: 56,93 mg – 65,11 mg Saccharose pro magensaftresistente Hartkapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Magensaftresistente Hartkapsel

20 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind hellrosa gefärbt und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

40 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind dunkelrosa gefärbt und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

*Esomeprazol-ratiopharm®* ist angezeigt bei:

**Gastroösophageale 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika (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 von Magengeschwüren****Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms****4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Kapseln sollen unzerkaut und unzerstoßen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und die Pellets in ein halbes Glas mit Wasser (ohne Kohlensäure) gegeben werden. Andere Flüssigkeiten sollten hierzu nicht verwendet werden, weil sich der magensaftresistente Überzug auflösen könnte. Die pellethaltige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, so dass keine Rückstände im Glas bleiben und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, ist es möglich, die Kapseln zu öffnen, die Pellets in kohlensäurefreies Wasser zu geben und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird (siehe Abschnitt 6.6).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren**Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)**

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis

1-mal täglich 40 mg Esomeprazol für 4 Wochen.

Eine zusätzliche Therapie über 4 Wochen wird bei Patienten empfohlen, bei denen die Ösophagitis noch nicht abgeheilt ist oder die persistierende Symptome haben.

- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis

1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlungsperiode nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (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 des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera

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

**Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen**

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

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

**Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren**

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

**Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms**

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich *Esomeprazol-ratiopharm®* 40 mg. Anschließend sollte die Dosierung individuell angepasst werden. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie sie klinisch erforderlich ist. Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten kann die Mehrheit der Patienten mit einer Tagesgesamtdosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesgesamtdosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

**Kinder unter 12 Jahren**

*Esomeprazol-ratiopharm®* sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

**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 die maximale tägliche Dosis von 20 mg *Esomeprazol-ratiopharm®* nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

**Ältere Patienten**

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

**4.3 Gegenanzeigen**

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierten Benzimidazolen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels. Esomeprazol darf nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Wenn Alarmzeichen auftreten (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Melaena) und bei Verdacht

auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Ulcus ventriculi, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit **Esomeprazol-ratiopharm®** die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

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

Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie mit Esomeprazol 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).

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

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

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 am Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Omeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

#### **Auswirkung auf Laboruntersuchungen**

Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA Messungen vorübergehend abgesetzt werden.

Esomeprazol kann, wie alle Säureblocker, die Resorption von Vitamin B<sub>12</sub> (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlor-

hydrie vermindern. Dies sollte bei Patienten mit vermindertem Vitamin-B<sub>12</sub>-Speicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B<sub>12</sub>-Aufnahme bei einer Langzeit-Therapie berücksichtigt werden.

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

#### **Hypomagnesiämie**

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit PPIs wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

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

#### **Spezielle Information über bestimmte Inhaltsstoffe**

**Esomeprazol-ratiopharm®** enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

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

#### **Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption**

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Wirkstoffen 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 und Itraconazol herabgesetzt und die Aufnahme von Digoxin heraufgesetzt sein.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Esomeprazol (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.

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 Absorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19. Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir (Verringerung der AUC-, C<sub>max</sub>- und C<sub>min</sub>-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 einmal 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 einmal täglich, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C<sub>max</sub>- und C<sub>min</sub>-Werte von Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C<sub>max</sub>- und C<sub>min</sub>-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75–92 %. Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal 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 Esomeprazol hat keinen Effekt auf die Exposition von 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. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

**Wirkstoffe, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden**

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht werden, so dass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies sollte insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

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

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

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32%igen Erhöhung 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 Plasmakonzentration 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 zu (siehe auch Abschnitt 4.4).

Es konnte gezeigt werden, dass Esomeprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

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

In einer klinischen Cross-Over-Studie wurde Clopidogrel (300 mg Initialdosis gefolgt von 75 mg/Tag) allein und mit Omeprazol (80 mg zur selben Zeit wie Clopidogrel) über 5 Tage verabreicht. Die Exposition zum aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46 % (Tag 1) und 42 % (Tag 5) verringert, wenn

Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. Die mittlere Hemmung der Plättchenaggregation (inhibition of platelet aggregation, IPA) wurde um 47 % (24 Stunden) und 30 % (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. In einer anderen Studie wurde gezeigt, dass die Gabe von Clopidogrel und Omeprazol zu verschiedenen Zeitpunkten ihre Interaktion, die wahrscheinlich durch den hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 verursacht wird, nicht verhinderte. Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind bei Beobachtungs- und klinischen Studien berichtet worden.

**Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Wirkstoffe**

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 Bioverfügbarkeit von Esomeprazol (AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als verdoppelten Bioverfügbarkeit von Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von Omeprazol um 280 %.

Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

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**

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. 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 racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte **Esomeprazol-ratiopharm®** während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

**Esomeprazol-ratiopharm®** hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- sehr häufig ( $\geq 1/10$ )
- häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )
- gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )
- selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )
- sehr selten ( $< 1/10.000$ )
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems**

- Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie  
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

**Erkrankungen des Immunsystems**

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

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

- Gelegentlich: periphere Ödeme  
Selten: Hyponatriämie  
Nicht bekannt: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4)

**Psychiatrische Erkrankungen**

- Gelegentlich: Schlaflosigkeit  
Selten: Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen  
Sehr selten: Aggressivität, Halluzinationen

**Erkrankungen des Nervensystems**

- Häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit  
Selten: Geschmacksveränderungen

**Augenerkrankungen**

- Selten: Verschwommensehen

**Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths**

- Gelegentlich: Vertigo

**Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums**

- Selten: Bronchospasmus

**Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts**

- Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen  
Gelegentlich: Mundtrockenheit

Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

**Leber- und Gallenerkrankungen**

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme  
 Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht  
 Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

**Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes**

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria  
 Selten: Haarausfall, Photosensibilität  
 Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN)

**Skellett Muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen**

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen  
 Sehr selten: Muskelschwäche  
 Gelegentlich: Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)

**Erkrankungen der Nieren und Harnwege**

Sehr selten: interstielle Nephritis

**Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse**

Sehr selten: Gynäkomastie

**Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort**

Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

**4.9 Überdosierung**

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

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**
**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer  
 ATC-Code: A02BC05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die pharmakodynamische Aktivität von S- und R-Omeprazol an der Protonenpumpe ist aufgrund des Wirkungsmechanismus gleich.

**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, wo es das Enzym  $H^+K^+-ATPase$  – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion hemmt.

**Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen**

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 intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit 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 für Esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % und 24 %. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 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 Wirkung der Säurehemmung**

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

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

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

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Stadium 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 Hämostase 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 über einen Zeitraum von 72 Stunden, oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der initialen 72-Stunden-Administration erhielten alle Patienten informationsoffen 27 Tage lang eine orale Gabe von 40 mg Esomeprazol zur Hemmung der Magensäure. 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 Gruppe, die Placebo erhielt, vor.

**Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen**

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

Bei einigen Patienten ist während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen (enterochromaffin-ähnliche Zellen) beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen wurden vereinzelt Drüsenzysten beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

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

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

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 nicht-steroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**
**Resorption und Verteilung**

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistenten Pellets angewendet. Die In-vivo-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Aufnahme von Esomeprazol erfolgt schnell, wobei die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 1–2 Stunden nach der Anwendung auftreten. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64 % und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89 %. Für 20 mg Esomeprazol sind die entsprechenden Werte 50 % bzw. 68 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

**Metabolismus und Ausscheidung**

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechselung 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.

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, einem so genannten „extensive metabolizer“ (schnellen Verstoffwechsler).

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. Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazolgabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

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.

**Besondere Patientengruppen**

Ungefähr  $2,9 \pm 1,5\%$  der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „poor metabolizer“ (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei „poor metabolizer“ ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („extensive metabolizer“). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71–80 Jahre) nicht signifikant verändert. Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen un-

gefähr um 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.

**Patienten mit eingeschränkter Organfunktion**

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe. Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

**Pädiatrische Patienten**

Jugendliche 12 bis 18 Jahre:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem racemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen auf den Magen bei der Ratte 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**

Pellets im Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)  
Povidon K30  
Natriumdodecylsulfat  
Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol  
Talkum (E 553b)  
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat  
Polysorbat 80 (E 433)  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine (E 441)  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

**Blisterpackung (Al/Al-Folie mit Trockenmittel-Film):**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

oder

**Blisterpackung (Al/Al-Folie):**

Nicht über 30 °C lagern

In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackung: 15, 30, 60 und 90 magensaftresistente Hartkapseln in einer Falt-schachtel.

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

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

Anwendung über eine Magensonde:

- Öffnen Sie die Kapsel, geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft. Für manche Sonden kann die Aufschwemmung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
- Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen.
- Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
- Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie die oben beschriebene Position bei.
- 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 diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
- Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten, und injizieren Sie sofort wieder 5–10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.
- Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5, um jegliche Reste/Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

20 mg: 81154.00.00  
40 mg: 81155.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
6. August 2010

**10. STAND DER INFORMATION**

September 2012

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*

### *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln*

Für *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von *Esomeprazol* nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bzw. *NEXIUM® mups 40 mg magensaftresistente Tabletten* im nüchternen Zustand:

	<i>Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat <i>NEXIUM® mups 40 mg</i> (MW ± SD)
$C_{max}$ [ng/ml]	1593,0 ± 434,89	1453,3 ± 313,91
$t_{max}$ [h]	1,92 ± 0,52	1,73 ± 0,60
$AUC_t$ [h × ng/ml]	4032,5 ± 1475,90	4096,6 ± 1482,97

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_t$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

### *Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid*

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bezüglich  $C_{max}$  und  $AUC_t$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

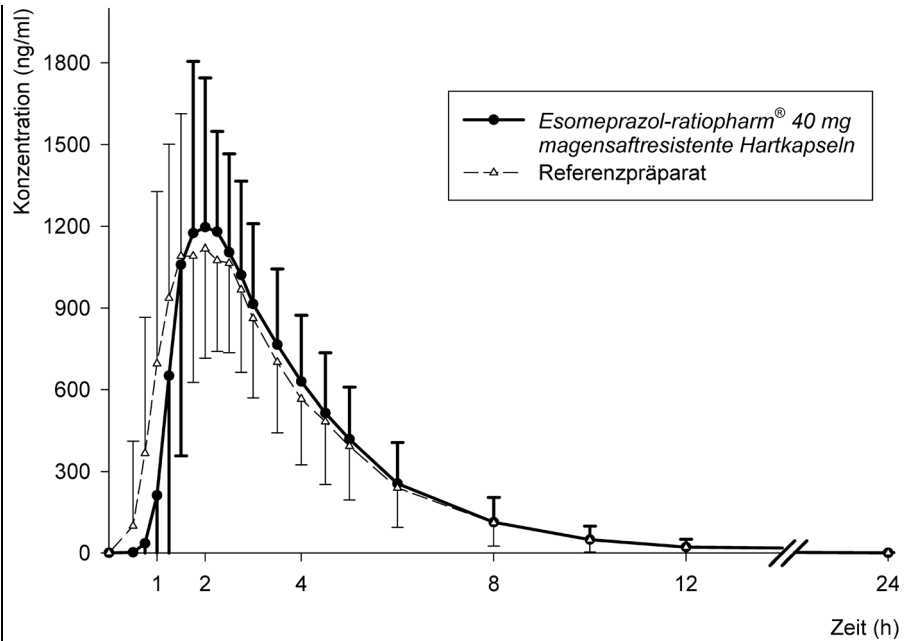


Abb. 1:  
Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Esomeprazol* nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg* bzw. 1 Tablette *NEXIUM® mups 40 mg* (Nüchternzustand).