

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Esomeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten
Esomeprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Esomeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Jede Tablette enthält 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium).

Sonstige Bestandteile:

14,6 mg Sucrose (Zucker) und 30,3 mg Lactose pro Tablette.

Esomeprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

Jede Tablette enthält 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium).

Sonstige Bestandteile:

29,3 mg Sucrose (Zucker) und 60,6 mg Lactose pro Tablette.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette

Esomeprazol Heumann 20 mg magensaftresistente Tabletten

Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „20“ auf der einen Seite und glatter anderer Seite.

Esomeprazol Heumann 40 mg magensaftresistente Tabletten

Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtabletten mit abgeschrägten Kanten sowie mit der Prägung „40“ auf der einen Seite und glatter anderer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Heumann magensaftresistente Tabletten 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 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 nicht-

steroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Jugendliche ab 12 Jahren

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

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

Zur Behandlung eines Ulcus duodeni verursacht durch *Helicobacter pylori* in Kombination mit Antibiotika

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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 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 40 mg Esomeprazol Heumann. 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 Einzelgaben aufgeteilt werden.

Jugendliche ab 12 Jahren

Zur Behandlung eines Ulcus duodeni verursacht durch *Helicobacter pylori*

Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sollten offizielle nationale, regionale und lokale Empfehlungen hinsichtlich bakterieller Resistenz, Anwendungsdauer (üblicherweise 7 Tage, aber manchmal bis zu 14 Tage) und angemessenem Gebrauch der antibakteriellen Wirkstoffe in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte von einem Spezialisten überwacht werden.

Die empfohlene Dosierung ist:

Gewicht	Dosierung
30–40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Heumann 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden alle gleichzeitig 2-mal täglich für eine Woche gegeben.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Heumann 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden alle gleichzeitig 2-mal täglich für eine Woche gegeben.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Heumann sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten hierfür vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

lich. 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 1 Tablette Esomeprazol Heumann 20 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen im Ganzen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Die Tabletten sollen nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Tabletten auch 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 Flüssigkeit wird gerührt, bis die Tabletten zerfallen sind, und die entstehende pellets-haltige 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 Tabletten in kohlensäurefreiem Wasser aufzulösen und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde sorgfältig geprüft wird. Für die Zubereitung und weitere Anwendungshinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der 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 Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Ulcus ventriculi, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol Heumann 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.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose und Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

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 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Wirkung 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 die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit Esomeprazol herabgesetzt sein.

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_{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 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, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduziert 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%. 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 Omeprazol 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.

Arzneimittel, 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 Talplasmapegels 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 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 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 vorangetrieben 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 Arzneimittel

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol Heumann in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem razemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. Im Tierexperiment 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.

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

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

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).

Funktionsstörungen des blutbildenden und des lymphatischen Systems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Störungen des Immunsystems

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme
Selten: Hyponatriämie
Sehr selten: Hypomagnesiämie

Psychiatrische Störungen

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

Störungen des Nervensystems

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

Störungen am Auge

Selten: Verschwommensehen

Störungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Störungen im Bereich der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Selten: Bronchospasmus

Störungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Störungen der Leber und der Galle

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

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Störungen der Skelettmuskulatur, des Bindegewebes und der Knochen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Funktionsstörungen der Niere und der ableitenden Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Funktionsstörungen der Fortpflanzungsorgane und der Brust

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Störungen und lokale Störungen am Anwendungsort

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: 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 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 verringert.

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 Arzneimitteln erforderlich.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, die als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb charakterisiert wurden (9 %, 43 %, 38 % oder 10 %), zufällig ausgewählt, 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 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 Arzneimitteln 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 beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln 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 Flä-

che 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 ohne Anhaltspunkt einer Kumulation bei 1-mal täglicher 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 ungefähr 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 einer Kumulation bei 1-mal täglicher 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.

Kinder

Jugendliche von 12 bis 18 Jahren

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

Überzogene Zucker-Stärke-Pellets:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Ethylcellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Wirkstoffüberzug:

Povidon K 90
Leichtes Magnesiumoxid

Trennüberzug:

Povidon K 90
Leichtes Magnesiumoxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Magensaftresistenter Überzug:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-
(1 : 1)-Dispersion 30% (Ph. Eur.) (enthält Natriumdodecylsulfat und Polysorbat 80)
Diethylphthalat
Talkum

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid-beschichtet (mikrokristalline Cellulose und hochdisperses Siliciumdioxid)
Starlac (Lactose-Monohydrat und Maisstärke)
Copolymer K 28
Macrogol 8000
Crospovidon (Typ A)
hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Macrogol 8000
Talkum
Titandioxid (E 171)
hochdisperses Siliciumdioxid
Eisen(III)-oxid (E 172)

Aufdruck:

Opacode S-1-17823 schwarze Tinte [enthält Propylenglycol, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Schellack]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

HDPE-Flaschen:

Die Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen beträgt 100 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen (Aluminium/Aluminium) oder HDPE-Flaschen (HDPE-Flasche mit Halsabschluss und PP-Verschluss mit Induktionsversiegelung sowie einem Silicagelbehälter als Trocknungsmittel)

Packungsgrößen: 30 N1, 60 N2 und 90 N3 magensaftresistente Tabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung

Anwendung über eine Magensonde

- Geben Sie die Tablette in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft. Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
- Schütteln Sie die Spritze sofort für ungefähr 2 Minuten, um die Tablette aufzulösen.
- 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 Zulassungen

HEUMANN PHARMA

GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
Telefon/Telefax: 0700 4386 2667
E-Mail: info@heumann.de

**Esomeprazol Heumann 20 mg/40 mg
magensaftresistente Tabletten**



Mitvertrieb:

Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummern

81793.00.00
81794.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassungen

26.07.2011

10. Stand der Information

Juli 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin