

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

*Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg
magensaftresistente Tabletten*
Jede magensaftresistente Tablette enthält
20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-
Hemimagnesium).

*Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg
magensaftresistente Tabletten*
Jede magensaftresistente Tablette enthält
40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-
Hemimagnesium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Lactose, Sucrose.

Jede *Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg
magensaftresistente Tablette* enthält
32 mg Lactose und 15 mg Sucrose.
Jede *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg
magensaftresistente Tablette* enthält
64 mg Lactose und 29 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

*Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg
magensaftresistente Tabletten*
Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtablette mit
dem Aufdruck „20“ auf einer Seite.

*Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg
magensaftresistente Tabletten*
Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtablette mit
abgeschrägten Kanten und dem Aufdruck
„40“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Esomeprazol-ratiopharm® ist angezeigt bei:

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 nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

- Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die NSAR-Therapie verursacht werden

- Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die NSAR-Therapie bei Risikopatienten verursacht werden

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom**Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren****4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Art der Anwendung**

Die Tabletten sind im Ganzen, d.h. unzerkaut und unzerstoßen, mit Wasser ohne Kohlensäure einzunehmen.

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 pelletartige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird danach erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, sodass keine Rückstände im Glas bleiben, und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, ist die Verabreichung der in Wasser zerfallenen Tabletten über eine Magensonde möglich. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde sorgfältig geprüft wird. Für die Zubereitung und weitere Anwendungshinweise siehe Abschnitt 6.6.

Dosierung

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 oder die persistierende Symptome aufweisen.
- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
1-mal täglich 20 mg.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlungsperiode nicht aus, um die Symptome zu beseitigen, 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 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 zum Beispiel 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich. Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sind die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Leitlinien in Bezug auf bakterielle Resistenzen, Behandlungsdauer (meist 7 Tage, aber manchmal bis 14 Tage) und angemessene Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen. Die Behandlung sollte von einem Facharzt überwacht werden.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen

- Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die NSAR-Therapie verursacht werden: Die normale Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.
- Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die NSAR-Therapie 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. 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 Tagesdosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesdosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzelgaben aufgeteilt werden.

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 20 mg Esomeprazol nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche**Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)****Behandlung der endoskopisch gesicherten erosiven Refluxösophagitis**

Körpergewicht ≥ 20 kg: 1-mal täglich 10 mg oder 20 mg für 8 Wochen. (Für eine Behandlung mit einer Dosis von 10 mg stehen andere Esomeprazol-Präparate zur Verfügung.)

Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg darf bei Kindern mit einem Körpergewicht unter 20 kg nicht angewendet werden.

Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg darf bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren nicht angewendet werden.

Die Erfahrungen mit einer Esomeprazol-Behandlung bei Kindern < 1 Jahr sind begrenzt. Daher wird die Behandlung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, die durch *Helicobacter pylori* hervorgerufen wurden

Jugendliche ab 12 Jahren:

Die empfohlene Dosierung ist:

Gewicht 30–40 kg: Kombination von Esomeprazol 20 mg mit zwei Antibiotika, z. B. Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 500 mg, alle gemeinsam zweimal täglich für eine Woche.

Gewicht > 40 kg: Kombination von Esomeprazol 20 mg mit zwei Antibiotika, z. B. Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg, alle gemeinsam zweimal täglich für eine Woche.

Bei der Auswahl der geeigneten Kombinationstherapie sind die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Leitlinien in Bezug auf bakterielle Resistenzen, Behandlungsdauer (meist 7 Tage, aber manchmal bis 14 Tage) und angemessene Anwendung von Antibiotika zu berücksichtigen. Die Behandlung sollte von einem Facharzt überwacht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierte Benzimidazole 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 Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür bzw. bei bestehendem Ulcus ventriculi sollte ein Malignom ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol 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 Elimination 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 CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

Die Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann zu einer geringgradigen Erhöhung des Risikos für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit Salmonellen oder *Campylobacter*, führen (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 B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie vermindern. Dies sollte bei Patienten mit vermindertem Vitamin B12-Speicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin B12-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 Protonenpumpeninhi-

toren 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.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Esomeprazol ratiopharm® 20 mg bzw. 40 mg magensaftresistente Tabletten** nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten **Esomeprazol ratiopharm® 20 mg bzw. 40 mg magensaftresistente Tabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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 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 und Itraconazol 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 mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern ist berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19. Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 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 einmal täglich, 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 einmal täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit einmal täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit einmal täglich 40 mg Omeprazol hatte 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 oder Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht werden, sodass 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. Seit Markteinführung wurde jedoch über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten bei der gleichzeitigen Behandlung berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarin-Derivate 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 alleinigen 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 gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde um 46 % (Tag 1) bzw. 42 % (Tag 5) verringert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. Die mittlere Hemmung der Thrombozytenaggregation (Inhibition of Platelet Aggregation, IPA) war um 47 % (24 Stunden) bzw. 30 % (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol zusammen verabreicht wurden. In einer anderen Studie hat sich gezeigt, dass die Gabe von Clopidogrel und Omeprazol zu

verschiedenen Zeitpunkten deren wahrscheinlich auf dem hemmenden Effekt von Omeprazol auf CYP2C19 beruhende Interaktion nicht verhinderte. Hinsichtlich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion in Bezug auf bedeutende kardiovaskuläre Ereignisse sind die Daten aus Beobachtungsstudien und klinischen Studien widersprüchlich.

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 (AUC) von Esomeprazol. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer auf mehr als das Doppelte ansteigenden Bioverfügbarkeit von Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC von Esomeprazol um 280 %. In den o. g. Fällen ist nicht regelmäßig eine 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. Die Langzeitanwendung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

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 exponierten Schwangeren mit dem racemischen Gemisch Omeprazol deuten auf keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryonale/fetale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt und postnatale Entwicklung schließen. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Es sind keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden. Daher sollte Esomeprazol während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Esomeprazol auf die menschliche Fertilität vor. In tierexperimentellen Studien wur-

de die Fertilität durch Omeprazol nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum 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 dosisabhängig.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

<i>sehr häufig</i>	≥ 1/10
<i>häufig</i>	≥ 1/100 bis < 1/10
<i>gelegentlich</i>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<i>selten</i>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<i>sehr selten</i>	< 1/10.000
<i>nicht bekannt</i>	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, Angioödem 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: Verschwommenes Sehen

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)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle 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 Plasmaprotein-gebunden 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 ist vergleichbar.

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.

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).

Nach einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wurde 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 % bzw. 24 %. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 97 %, 92 % bzw. 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 Elimination des Erregers *Helicobacter pylori*.

Nach einwöchiger 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, placebokontrollierten klinischen Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb charakterisiert wurden (9 %, 43 %, 38 % bzw. 10 %), randomisiert einer Behandlung mit Esomeprazol-Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) zugeteilt. 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 aber ein Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der

initialen 72-Stunden-Administration erhielten alle Patienten unverblindet 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. Bis Tag 30 nach der Behandlung kamen erneute Blutungen bei 7,7 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe vs. 13,6 % in der Gruppe, die ein 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 (enterochromaffin-ähnliche Zellen) beobachtet worden, was möglicherweise mit den erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln wurden vereinzelt Drüsenzysten im Magen 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* oder *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 NSAR (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.

In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zum 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) anwenden.

Kinder und Jugendliche

In einer placebokontrollierten Studie (98 Patienten im Alter von 1–11 Monaten) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit GERD-Symptomatik untersucht. Esomeprazol wurde in einer Dosis von 1-mal täglich 1 mg/kg für 2 Wochen verabreicht (unverblindete Phase) und 80 Patienten wurden für weitere 4 Wochen in die Studie eingeschlossen (doppelblinde Absetzphase). Es war keine signifikante Differenz zwischen Esomeprazol und Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die Zeit bis zu einem Abbruch aufgrund einer Symptomverschlechterung, zu beobachten.

In einer placebokontrollierten Studie (52 Patienten im Alter von <1 Monat) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit

GERD-Symptomatik untersucht. Esomeprazol wurde in einer Dosis von 1-mal täglich 0,5 mg/kg für mindestens 10 Tage verabreicht. Es wurde keine signifikante Differenz zwischen Esomeprazol und Placebo in Bezug auf den primären Endpunkt, die Änderung der Häufigkeit von GERD-Symptomen gegenüber dem Ausgangszustand, beobachtet.

Die Ergebnisse der pädiatrischen Studien zeigen darüber hinaus, dass 0,5 mg/kg und 1,0 mg/kg Esomeprazol bei Kindern im Alter von <1 Monat bzw. 1 bis 11 Monaten die mittlere prozentuale Zeit mit einem pH-Wert <4 im Ösophagus verringerten.

Das Sicherheitsprofil schien dem von Erwachsenen vergleichbar zu sein.

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 Resorption 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, jedoch hat dies 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. Der größte 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 (so genannter schneller Metabolisierertyp).

Die Gesamtplasma-Clearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach 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 Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. Diese

Abhängigkeit von Zeit und Dosis ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, mit keiner Tendenz zur Akkumulation 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 Faeces. 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 gehören damit zum sogenannten langsamen Metabolisierertyp. 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 langsamen Metabolisierern ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (schnelle Metabolisierer). 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 Einzeldosis 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. 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 bei einer 1-mal täglichen Gabe keinerlei Akkumulationstendenz.

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 und Jugendliche

Kinder im Alter von 1–11 Jahren:

Nach Mehrfachgabe von 10 mg Esomeprazol war die Gesamtexposition (AUC) innerhalb der Altersspanne von 1–11 Jahren vergleichbar und die Exposition war der ähnlich, die bei Jugendlichen und Erwachsenen bei einer Dosierung von 20 mg beobachtet wird. Die 20-mg-Dosis hatte bei Kindern im Alter von 6 bis 11 Jahren eine höhere Exposition zur Folge als die gleiche Dosis bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Jugendliche im Alter von 12–18 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

Die präklinischen Brückenstudien, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, ergaben keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen. Die potenziellen Auswirkungen von Esomeprazol auf Fertilität und Reproduktionsleistung wurden anhand von Studien zu Omeprazol beurteilt. Bei Ratten wurden unter oralen Dosen von bis zu 138 mg/kg/Tag Omeprazol (etwa dem 9-Fachen der maximalen Omeprazol-Dosis beim Menschen, bezogen auf die Körperoberfläche) keine Auswirkungen auf die Reproduktionsleistung der Elterntiere beobachtet. In Kanzerogenitätsstudien an Ratten mit dem racemischen Gemisch wurden im Magen ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinome festgestellt. Diese Magen-Veränderungen bei Ratten sind das Ergebnis andauernder ausgeprägter Hypergastrinämie infolge der verringerten Produktion von Magensäure und werden bei Ratten nach der Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mikrokristalline Cellulose
Talkum
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Macrogol 8000
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1)
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Copolydon K 28
Crospovidon Typ A
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke)
Povidon K 90
Hypromellose
Leichtes Magnesiumoxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
Diethylphthalat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Titandioxid (E 171)
Ethylcellulose
Eisen(III)-oxid (E 172)
Opacode S-1-17823 schwarze Drucktinte mit schwarzem Eisenoxid (E 172), Schellack, Propylenglykol und Ammoniumhydroxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

Aluminium/Aluminium-Blisterpackung

15 magensaftresistente Tabletten
30 magensaftresistente Tabletten
60 magensaftresistente Tabletten
90 magensaftresistente Tabletten

6.6 Sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anwendung über eine Magensonde:

1. 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.
2. Schütteln Sie die Spritze sofort für ungefähr 2 Minuten, damit die Tablette zerfällt.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie dabei die oben beschriebene Position bei.
5. 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).
6. Halten Sie die Spritze nun wieder mit der Spitze nach unten, um weitere 5–10 ml in die Sonde zu injizieren. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.
7. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5 und 6, 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
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg
magensaftresistente Tabletten*
Zul.-Nr. 81445.00.00

*Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg
magensaftresistente Tabletten*
Zul.-Nr. 81446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. September 2011

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 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 Tabletten

Für *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Tabletten* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 54 Probanden im nüchternen Zustand im Vergleich zum Referenzpräparat (Nexium® mups 40 mg magensaftresistente Tabletten) durchgeführt.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von **Esomeprazol** nach Einmalgabe von 1 Tablette *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Tabletten* bzw. Referenzpräparat:

	<i>Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg</i> (MW)	Nexium 40 mg (MW)
C_{\max} [ng/ml]	1546,9	1648,4
t_{\max} [h]	2,88	2,48
$AUC_{0-\infty}$ [h x ng/ml]	4752,2	4463,6

C_{\max} maximale Plasmakonzentration
 t_{\max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 $AUC_{0-\infty}$ Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis unendlich
 MW Mittelwert

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz-entscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{\max} und t_{\max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

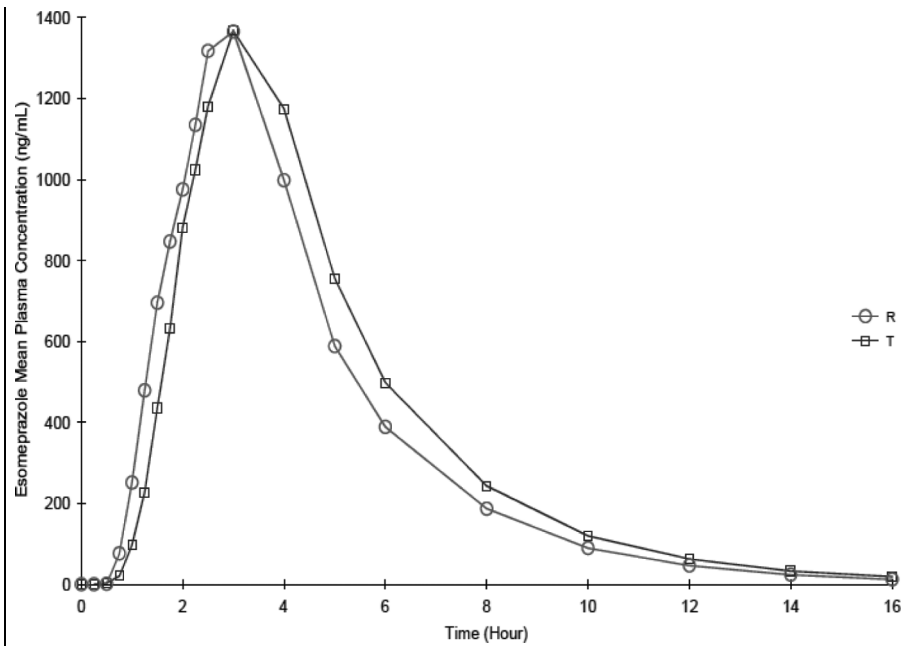


Abb.: Mittelwerte der Plasmakonzentration von Esomeprazol nach Einmalgabe von *Esomeprazol-ratiopharm®* (T) bzw. Referenzpräparat Nexium (R).