FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Jede magensaftresistente Kapsel enthält 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H_2O).

Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln
Jede magensaftresistente Kapsel enthält 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H_2O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Opak-weißer Kapselkorpus und mit einer undurchsichtigen hellgelben Kappe. Die Kapsel enthält weiße bis gebrochen weiße magensaftresistente Pellets und kann einen charakteristischen Geruch aufweisen. Kapselgröße 3.

Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln
Opak-weißer Kapselkorpus und mit einer undurchsichtigen hellorangen Kappe. Die Kapsel enthält weiße bis gebrochen weiße magensaftresistente Pellets und kann einen charakteristischen Geruch aufweisen. Kapselgröße 1.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ulcerex ist bei Erwachsenen 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

Ulcerex ist bei Jugendlichen ab 12 Jahren angezeigt bei:

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

In Kombination mit Antibiotika zur Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, die durch Helicobacter pylori hervorgerufen wurden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

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. Es 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.

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. 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.

Besondere Patientengruppen

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

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, sollte der Patient weitergehend untersucht werden. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden.

Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, die durch Helicobacter pylori hervorgerufen wurden
Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sollten nationale, regionale und lokale Behandlungsrichtlinien bezüglich bakterieller Resistenzen, Behandlungsdauer (üblicherweise 7 Tage aber manchmal bis 14 Tage) und geeigneter Anwendung antibakterieller Wirkstoffe beachtet werden. Die Behandlung sollte durch einen Arzt monitoriert werden.

Die empfohlene Dosierung ist:

Gewicht	Dosierung

30 - 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden gemeinsam zweimal täglich für eine Woche verabreicht.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden gemeinsam zweimal täglich für eine Woche verabreicht.

Kinder unter 12 Jahren
Ulcerex darf bei Kindern von unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten vorliegen.

Art der Anwendung
Die Kapseln sollen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut oder zerstoßen werden.
Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet werden und der Inhalt in ein halbes Glas mit Wasser (ohne Kohlensäure) gegeben werden. Andere Flüssigkeiten sollten hierzu nicht verwendet werden, weil sich der magensaftresistente Überzug auflösen könnte. Die pellethaltige Flüssigkeit wird gerührt und soll sofort, oder aber innerhalb von 5 Minuten getrunken werden. Die Mischung wird nicht klar. 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, den Kapselinhalt in kohlensäurefreiem Wasser 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 den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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 die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

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

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

Eradikation des *Helicobacter pylori*
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-Isoenzyms 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.

Magen-Darm-Infektionen

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

Resorption von Vitamin B12
Esomeprazol kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Dies sollte im Falle einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit einem reduzierten körpereigenen Speicher oder mit Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B12-Aufnahme beachtet werden.

Hypomagnesiämie
Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, 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 PPI. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI 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.

Frakturrisiko
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 Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

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

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir und 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.

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).

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

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

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

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

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteasehemmer
Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die 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 %. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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 hatte keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir).

Methotrexat
Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit einem PPI gegeben wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen gegeben, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Esomeprazol in Betracht gezogen werden.

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

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption
Die Suppression von Magensäure während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonpumpeninhibitoren (PPI) kann die Resorption von Arzneimitteln, deren Resorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, vermindern oder erhöhen. Wie bei anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregrad vermindern, kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib vermindert werden und die Resorption von Digoxin heraufgesetzt sein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 % (um bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden). Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Esomeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

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

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

Phenytoin
Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird.

Voriconazol
Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Cilostazol
Omeprazol sowie auch Esomeprazol sind CYP2C19-Hemmer. Bei gesunden Probanden erhöhte die Gabe von 40-mg-Dosen Omeprazol in einer Cross-Over-Studie die C_{max}- und AUC-Werte von

Cilostazol um 18 % bzw. um 26 % und die entsprechenden Werte für einen seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. um 69 %.

Cisaprid
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).

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

Clopidogrel
Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 40 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 14 % verringert.

In einer Studie an gesunden Probanden wurde die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung eines Kombinationsarzneimittels aus Esomeprazol 20 mg und ASS 81 mg und Clopidogrel, verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel, um nahezu 40 % verringert.
Allerdings war bei diesen Probanden die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation in der Clopidogrel-Gruppe und der Gruppe, die Clopidogrel + Kombinationsarzneimittel (Esomeprazol + ASS) erhielt, gleich.
Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung dieser PK/PD-Interaktion, in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse, sind sowohl bei Beobachtungsstudien als auch bei klinischen Studien berichtet worden. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktion

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

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren
Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der 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_{τ} 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.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren
Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Esomeprazol zu einer erniedrigten Esomeprazol-Konzentration im Serum führen.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die klinischen Daten über die Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von Anwendungen des razemischen Gemischs Omeprazol in der Schwangerschaft zeigen keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. Im Tierexperiment mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierstudien mit dem razemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Eine moderate Anzahl an Daten von schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaften) ergab keine Hinweise auf Missbildungen oder feto-/neonatale Toxizität von Esomeprazol.
Tierstudien zeigten weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht. Es liegen nur unzureichende Daten in Bezug auf die Auswirkungen von Esomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge vor. Esomeprazol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Tierstudien mit dem razemischen Gemisch von Omeprazol, oral verabreicht, zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss in Bezug auf die Fertilität.

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

Esomeprazol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und Sehstörungen (selten) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit gehören zu den Nebenwirkungen, über die im Rahmen von klinischen Studien (und auch seit Markteinführung) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für die verschiedenen Formulierungen,

Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen ermittelt.

Tabellarische Auflistung der 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 (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	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); eine schwerwiegende Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen; eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein**.**
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Erregung, Verwirrtheitszustände, 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, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
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 Unterhautgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Haarausfall, Photosensibilität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
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, bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark 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: Mittel bei säurebdingten Erkrankungen; 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.

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.

Pharmakodynamische Wirkungen
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.

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 Magengeschwürblutungen, 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 über einen Zeitraum von 71,5 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.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.
Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

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

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

<u>Klinische Wirksamkeit und Sicherheit</u>

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

Kinder und Jugendliche
In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPIs erhielten, entwickelten 61 % der Kinder ECL-Zellhyperplasien leichten Grades ohne bekannte klinische Signifikanz und ohne Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder karzinogener Tumoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
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 %.

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

Verteilung
Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

Biotransformation
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.

Elimination
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. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne 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.

Linearität/Nicht-Linearität
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.

Besondere Patientengruppen

Langsame Verstoffwechsler
Ungefähr 2,9 ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „poor metabolizers" (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 metabolizers" ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („extensive metabolizers"). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht.

Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht
Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr 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.

Leberfunktionsstörung
Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, 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.

Nierenfunktionsstörung
Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

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

Kinder und Jugendliche

Jugendliche 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

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:
In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen im Rattenmagen sind das

Ergebnis einer andauernden, ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Magensäurehemmern beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:

Rohpellets:
Carrageen (Ph. Eur.) (Typ Kappa)
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (Ph. Eur)
Natriumhydroxid
Natriumhydrogencarbonat

Isolierüberzug:
Poly(vinylalkohol)-*graft*-poly(ethylenoxid)
Natriumhydroxid
Talkum
Titandioxid (E171)
Siliciumdioxid-Hydrat

Magensaftresistenter Filmüberzug:
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Triethylcitrat
Talkum
Titandioxid (E171)

Kapselhülle:
Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Kapselhülle (Oberteil):
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Kapselhülle (Unterteil):
Gelatine
Titandioxid (E171)

Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln
Kapselhülle (Oberteil):
Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

Kapselhülle (Unterteil):
Gelatine
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25° C lagern.
Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. In der Originalverpackung (Blisterpackung) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Plastik Behältnis mit einem Verschluss aus Polypropylen, welcher eine Trockenmittelkapsel enthält oder Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blister.

Packungsgrößen:
Blister
Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln
14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

HDPE Plastikflasche
Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln
14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Anwendung über eine Magensonde:
Die Pellets sollten über eine Magensonde mit einem Durchmesser von mindestens FR15 und einem seitlichen Ausgang verabreicht werden. Nach der Dispersion in kohlensäurefreiem Wasser müssen die Pellets sofort injiziert werden.
Die Verabreichung über eine Magensonde sollte keinesfalls länger als 5 Minuten dauern.

1. Öffnen Sie die Kapsel und geben sie den Inhalt in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft. Für manche Sonden kann die Dispersion in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig zu suspendieren.
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 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 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.
7. 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8–10
13435 Berlin
Deutschland
Tel.: + 49 30 71094-4200
Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Ulcerex 20 mg magensaftresistente Hartkapseln: 81474.00.00
Ulcerex 40 mg magensaftresistente Hartkapseln: 81475.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. Juli 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

03/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig