FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esoval 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 40 mg Esomeprazol (als Natriumsalz).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede Kapsel enthält etwa 40,0 – 45,8 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Kapseln bestehend aus einem opaken dunkelrosafarbenen Ober- und Unterteil, Größe 2 (ca. 18 mm), bedruckt (mit ES auf dem Oberteil und mit 40 auf dem Unterteil), gefüllt mit kugelförmigen Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esoval Kapseln werden angewendet bei Erwachsenen 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 nichtsteroidalen Antiphlogistika/Antirheumatika (NSAR) bedürfen
- Heilung von Ulcera ventriculi, die in Zusammenhang mit einer Therapie mit NSAR stehen
- Bei Risikopatienten Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die in Zusammenhang mit einer Therapie mit NSAR stehen

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von peptischen Ulcera.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Esoval Kapseln werden angewendet bei Jugendlichen ab 12 Jahren bei: Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)
- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit Antibiotika in der Behandlung von Ulcera duodeni, die durch *Helicobacter pylori* verursacht werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis

Einmal täglich 40 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen.
Eine Therapie über weitere 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

Einmal täglich 20 mg.

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

Einmal täglich 20 mg bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlung zur Kontrolle der Symptome nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erzielt ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit einmal täglich 20 mg erreicht werden. Dabei kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf einmal täglich 20 mg eingenommen. Bei Patienten, die mit NSAR behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi und/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 Esoval in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin jeweils zweimal täglich über einen Zeitraum von 7 Tagen.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit NSAR bedürfen
- Heilung von Ulcera ventriculi, die in Zusammenhang mit einer Therapie mit NSAR stehen

Die übliche Dosis beträgt einmal täglich 20 mg. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.
- Bei Risikopatienten Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die in Zusammenhang mit einer Therapie mit NSAR stehen

Einmal täglich 20 mg.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von peptischen Ulcera
Einmal täglich 40 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von peptischen Ulcera.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms
Die empfohlene Anfangsdosierung beträgt zweimal täglich Esoval 40 mg. Anschließend sollte die Dosierung individuell angepasst werden und die Behandlung so lange fortgesetzt werden, wie sie

klinisch erforderlich ist. Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten können die meisten 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.

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollten diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Tageshöchstdosis von 20 mg Esoval nicht überschritten werden (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

Einmal täglich 40 mg über einen Zeitraum von 4 Wochen.
Eine Therapie über weitere 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

Einmal täglich 20 mg.

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

Einmal täglich 20 mg bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlung zur Kontrolle der Symptome nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erzielt ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit einmal täglich 20 mg erreicht werden.

Behandlung von Ulcera duodeni, die durch Helicobacter pylori verursacht werden
Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sollten die offiziellen nationalen, regionalen und lokalen Leitlinien bezüglich bakterieller Resistenzen, Dauer der Behandlung (meist 7 Tage, aber manchmal bis zu 14 Tage) und angemessenem Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden. Die Behandlung sollte von einem Facharzt betreut werden.

Die empfohlene Dosierung beträgt:

Körpergewicht	Dosierung
30 – 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esoval 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden zweimal täglich alle zusammen über einen Zeitraum von einer Woche angewendet.

> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esoval 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden zweimal täglich alle zusammen über einen Zeitraum von einer Woche angewendet.

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

Art der Anwendung

Die Kapseln sind als Ganzes mit Flüssigkeit zu schlucken. Die Kapseln dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und der Kapselinhalt in einem halben Glas kohlensäurefreiem Wasser suspendiert werden. Andere Flüssigkeiten sollten hierzu nicht verwendet werden, weil sich sonst der magensaftresistente Überzug eventuell auflösen könnte. Die Flüssigkeit mit den Pellets umrühren und sofort oder aber innerhalb von 30 Minuten trinken. Das Glas mit einem halben Glas Wasser spülen und austrinken. Die Pellets dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, kann der Kapselinhalt auch in kohlensäurefreiem Wasser suspendiert und die Suspension anschließend über eine Magensonde gegeben werden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird. Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung, 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

Beim Vorliegen von Alarmzeichen (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Melaena) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Ulcus ventriculi sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

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

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

Helicobacter pylori-Eradikation
Wenn Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Arzneimittelwechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie bedacht werden. Da Clarithromycin ein potenter CYP3A4-Inhibitor ist, sind auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin zu beachten, 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
Wie alle Säureblocker kann Esomeprazol die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Bei einer Langzeittherapie sollte dies bei Patienten mit verminderten Vitamin B12-Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine verminderte Vitamin B12-Resorption beachtet werden.

Hypomagnesiämie
Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die über mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen über ein Jahr, mit Protonenpumpenhemmern (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen einer Hypomagnesiämie wie Erschöpfungszustände, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.
Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI zusammen mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und regelmäßig während der PPI-Therapie eine Überwachung der Magnesiumspiegel in Betracht ziehen.

Frakturrisiko
Protonenpumpenhemmer können insbesondere bei hochdosierter und langfristiger (> 1 Jahr) Anwendung das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelkörperfrakturen vor allem bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren geringfügig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das Gesamtfrakturrisiko möglicherweise um 10–40% erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten entsprechend den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden, wobei insbesondere auch auf eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium zu achten ist.

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 diese mit Arthralgie einhergehen, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen, und der behandelnde Arzt sollte erwägen, Esomeprazol abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das SCLE-Risiko unter der Anwendung anderer Protonenpumpenhemmer erhöhen.

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.

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und 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-Inhibitor. 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 wird zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz 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 schwankender Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden. Siehe Abschnitt 4.5.

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

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

Beeinflussung von Laboruntersuchungen
Erhöhte Chromogranin A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Störwirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 Tage vor den CgA-Messungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Falls die CgA- und Gastrinspiegel nach der Erstmessung nicht in den Referenzbereich zurückgekehrt sind, sollten die Messungen 14 Tage nach Beendigung der Protonenpumpenhemmer-Therapie wiederholt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Proteasehemmer
Es ist über Wechselwirkungen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutung und die Mechanismen, auf denen diese Wechselwirkungen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption des Proteasehemmers verändern. Weitere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19.

Für 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 (einmal täglich 40 mg) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber

Atazanavir (Verringerung der AUC-, Cmax- und Cmin-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 (einmal täglich 20 mg) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer etwa 30%igen Abnahme der Atazanavir-Exposition im Vergleich zur Exposition, die bei einmal täglicher Gabe von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg ohne gleichzeitige Gabe von einmal täglich 20 mg Omeprazol beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (einmal täglich 40 mg) reduzierte die mittleren AUC-, Cmax- und Cmin-Werte von Nelfinavir um 36–39% und die mittleren AUC-, Cmax- und Cmin-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 (angewendet in Kombination mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (einmal täglich 40 mg) erhöhte Serumspiegel (80–100%) beobachtet. Eine Behandlung mit einmal täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (angewendet in Kombination mit Ritonavir) und Amprenavir (angewendet in Kombination 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). Eine Behandlung mit einmal täglich 40 mg Omeprazol hat keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Lopinavir (angewendet in Kombination mit Ritonavir).

Methotrexat
Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpenhemmern wurde bei manchen Patienten über erhöhte Methotrexat-Spiegel berichtet. Wird Methotrexat in hohen Dosen angewendet, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Esomeprazol erwogen 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-Dosierung ggf. angepasst werden.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption
Die Magensäuresuppression während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonenpumpenhemmern kann die Resorption von Arzneimitteln, deren Resorption vom gastralen pH-Wert abhängig ist, erhöhen oder vermindern. Wie bei anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregehalt vermindern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib verringert und die Resorption von Digoxin erhöht werden. Die gleichzeitige Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte bei gesunden Probanden die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden). Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Allerdings ist Vorsicht geboten, wenn Esomeprazol bei älteren Patienten in hohen Dosen angewendet wird. Die therapeutische Überwachung des Wirkstoffs Digoxin sollte dann verstärkt erfolgen.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden
Esomeprazol hemmt CYP2C19, das für die Metabolisierung von Esomeprazol wichtigste Enzym. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie z. B. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin und Phenytoin, können deshalb die Plasmakonzentrationen dieser Substanzen ansteigen, sodass eine Dosisreduktion 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 einen 13%igen Anstieg der Phenytoin-Talplasmaspiegel auf. Es wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmakonzentrationen zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird.

Voriconazol
Omeprazol (einmal täglich 40 mg) erhöhte die Cmax von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15% und die AUCτ von Voriconazol um 41%.

Cilostazol
Sowohl Omeprazol als auch Esomeprazol sind CYP2C19-Inhibitoren. Bei gesunden Probanden erhöhte die Gabe von 40-mg-Dosen Omeprazol in einer Cross-over-Studie die Cmax- 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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (t1/2) um 31%, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die geringfügige Verlängerung des QTc-Intervalls, die nach alleiniger Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht weiter 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 üblicherweise empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde seit dem Inverkehrbringen bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarin-Derivate einnehmen, werden zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol entsprechende Kontrollen empfohlen.

Clopidogrel
Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Wechselwirkung zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg p.o. täglich). Die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei um durchschnittlich 40% und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation um durchschnittlich 14% verringert.

In einer Studie an gesunden Probanden wurde die Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung von Clopidogrel und einer Fixkombination aus Esomeprazol 20 mg + ASS 81 mg verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel um nahezu 40% verringert. Allerdings war bei diesen Probanden die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation in der Clopidogrel-Gruppe und der Gruppe, die Clopidogrel + Fixkombination (Esomeprazol + ASS) erhielt, gleich.

Widersprüchliche Daten bezüglich der klinischen Bedeutung einer PK/PD-Interaktion von Esomeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse sind sowohl aus Beobachtungsstudien als auch aus klinischen Prüfungen berichtet worden. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Wechselwirkung
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 CPY3A4 inhibieren
Esomeprazol wird durch CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) führte zu einer Verdoppelung der Exposition (AUC) gegenüber Esomeprazol. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitor kann zu einer mehr als verdoppelten Esomeprazol-Exposition führen. Der CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitor Voriconazol erhöhte die AUCτ von Omeprazol um 280%. Normalerweise ist in diesen Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sowie bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung angezeigt ist, sollte eine Dosisanpassung jedoch erwogen werden.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CPY3A4 induzieren
Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut), können durch eine Steigerung der Esomeprazol-Metabolisierung zu verminderten Esomeprazol-Serumspiegeln führen.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die klinischen Daten zu gegenüber Esoval exponierten Schwangerschaften sind unzureichend. Daten aus epidemiologischen Studien zu einer größeren Anzahl von gegenüber der razemischen Mischung Omeprazol exponierten Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit der razemischen Mischung ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Bei der Verordnung des Arzneimittels an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Eine mäßige Datenmenge über die Anwendung bei Schwangeren (zwischen 300-1000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Fertilität
Tierexperimentelle Studien mit der razemischen Mischung Omeprazol weisen bei oraler Gabe nicht auf Auswirkungen auf die Fertilität hin.

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

Esomeprazol hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und verschwommenes Sehen (selten) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und auch keine 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 dem Inverkehrbringen) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für verschiedene Darreichungsformen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen festgestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind im Rahmen des klinischen Prüfungsprogramms zu Esomeprazol sowie seit dem Inverkehrbringen festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon erwies sich als dosisabhängig. Den Häufigkeitsangaben zu den 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, Angioödem und anaphylaktische(r) Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Periphere Ödeme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwere 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, Somnolenz
	Selten	Geschmacksstörungen
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, Obstipation, Diarrhoe, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Stomatitis, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensibilität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4).
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Hüft-, Handgelenks- oder Wirbelkörperfraktur (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Arthralgie, Myalgie
	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 beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine unerwünschten Erscheinungen beobachtet. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaproteingebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Magensäuresekretion über einen speziellen gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Hemmstoff der Säurepumpe (Protonenpumpe) in der Parietalzelle. Das R- und das S-Isomer von Omeprazol haben eine ähnliche pharmakodynamische Aktivität.

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 – inhibiert und sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb von einer Stunde ein. Nach wiederholter Anwendung von einmal täglich 20 mg Esomeprazol über einen Zeitraum von fünf Tagen ist die durchschnittliche maximale Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion um 90% vermindert – bei Messung 6–7 Stunden nach der Gabe am 5. Tag.

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über fünf Tage war der pH-Wert im Magen bei Patienten mit symptomatischer GERD über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden bei über 4 lag, betrug für 20 mg Esomeprazol 76%, 54% bzw. 24%. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 97%, 92% bzw. 56%.

Bei Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Exposition 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 zweimal täglich 20 mg Esomeprazol und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90% der Patienten zu einer erfolgreichen Eradikation von *H. pylori*.

Nach der einwöchigen Eradikationstherapie ist bei unkomplizierten Ulcera duodeni 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 gesicherten peptischen Ulcus-Blutungen, 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 pro Stunde oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der initialen 72-stündigen Behandlungsphase erhielten alle Patienten unverblindet 27 Tage lang 40 mg Esomeprazol p.o. zur Suppression der Magensäure. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9% der Patienten 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 Placebogruppe vor.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Als Folge des verminderten Säuregrades im Magen steigt CgA ebenfalls an. Der erhöhte CgA-Spiegel kann Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer 5 Tage bis 2 Wochen vor CgA-Messungen abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten und damit eventuell zu einer Fehldiagnose führenden CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich zurückkehren.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist während einer Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Zahl an enterochromaffinähnlichen Zellen (ECL-Zellen) beobachtet worden, die möglicherweise mit den erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Diesen Befunden wird keine klinische Relevanz beigemessen.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen wurde über ein geringfügig vermehrtes Auftreten von gastrischen Drüsenzysten berichtet. 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 dazu führen, dass das Risiko für Magen-Darm-Infektionen wie z. B. durch *Salmonella* und *Campylobacter* leicht erhöht ist; bei stationär behandelten Patienten kann zudem das Risiko für Infektionen durch *Clostridium difficile* geringfügig erhöht sein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei Studien mit Ranitidin als Verum-Vergleichssubstanz zeigte Esomeprazol eine bessere Wirkung bezüglich der Heilung von Ulcera ventriculi bei Patienten, die NSAR, einschließlich COX-2-selektiver NSAR, anwendeten.

In zwei Studien mit Placebo als Vergleichssubstanz zeigte Esomeprazol eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit positiver Ulcusanamnese), die NSAR, einschließlich COX-2-selektiver NSAR, anwendeten.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPI erhielten, entwickelten 61% der Kinder ECL-Zellhyperplasien leichten Grades ohne bekannte klinische Signifikanz und ohne Entwicklung von atrophischer Gastritis oder von Karzinoid-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. Die Resorption von Esomeprazol erfolgt rasch, wobei maximale Plasmaspiegel etwa 1–2 Stunden nach der Anwendung auftreten. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64% und erhöht sich nach wiederholter einmal täglicher Gabe 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-P450-System (CYP) metabolisiert. Die Verstoffwechselung von Esomeprazol hängt überwiegend vom polymorphen CYP2C19 ab, 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, so genannten schnellen Verstoffwechslern („Extensive Metabolizers“).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach wiederholter Gabe. Die Plasma-Eliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Gabe ca. 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Kumulationstendenz bei einmal täglicher Gabe.

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 Muttersubstanz 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 Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit ist auf einen abnehmenden First-pass-Metabolismus und eine abnehmende systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen

Langsame Verstoffwechsler
Etwa 2,9 ± 1,5% der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und werden daher als so genannte langsame Verstoffwechsler („Poor Metabolizers“) bezeichnet. Bei diesen Personen wird die Metabolisierung von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei langsamen Verstoffwechslern ungefähr um 100% höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (schnelle Verstoffwechsler). Die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60% erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht
Nach Einmalgabe von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30% größer als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Gabe wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Leberfunktionsstörung
Die Metabolisierung von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wodurch es zu einer Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol kommt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen bei einmal täglicher Gabe keinerlei Kumulationstendenz.

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

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

Kinder und Jugendliche
Jugendliche im Alter von 12–18 Jahren:
Nach wiederholter Gabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Gesamtexposition (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (tmax) für beide Esomeprazol-Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Schadwirkungen, die zwar nicht in klinischen Studien, aber bei Tieren bei Expositionen, die den klinischen Expositionen vergleichbar sind, beobachtet wurden und die für die klinische Anwendung möglicherweise relevant sind, waren wie folgt: In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit der razemischen Mischung wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen auf den Magen bei der Ratte sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt:
Zucker Stärke Pellets
Methylcellulose
Talkum
Titandioxid
Glycerolmonostearat 40-55
Polysorbat 80
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)
Triethylcitrat
20% Emulsion aus Glycerolmonostearat, Triethylcitrat, Polysorbat 80

Kapselhülle:
Carrageen
Kaliumchlorid
Eisen(III)-oxid (E 172)
Titandioxid (E 171)
Hypromellose
Gereinigtes Wasser
Drucktinte (bestehend aus:Schellack, Kaliumhydroxid und Eisen(II,III)-oxid)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung: 36 Monate
Flasche: 18 Monate. Haltbarkeit nach Anbruch: 200 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Nicht über 30 ºC lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.
Flasche: Nicht über 30 ºC lagern. Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esoval steht zur Verfügung in:

Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen:
7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 (2x45), und 100 (2x50) Kapseln
Weiße opake Flaschen aus Polyethylen (PE) mit Trockenmittelbeuteln (Siliziumdioxid-Gel) und Schnappdeckel aus Polyethylen (PE) mit Originalitätsverschlussring:
7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 und 500 Kapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Anwendung über eine Magensonde

1. Geben Sie den Inhalt einer Kapsel in ca. 25 ml oder 50 ml Wasser. (Für manche Sonden ist die Suspendierung in 50 ml Wasser notwendig, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern). Rühren Sie um.
2. Ziehen Sie die Suspension in eine Spritze auf und fügen Sie ca. 5 ml Luft zu.
3. Schütteln Sie die Spritze sofort für etwa 2 Minuten, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen.
4. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben und vergewissern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
5. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie dabei die oben beschriebene Position bei.
6. Schütteln Sie die Spritze und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5–10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen der Spitze zu verhindern).
7. Halten Sie die Spritze nun wieder mit der Spitze nach unten, um sofort weitere 5–10 ml in die Sonde zu injizieren. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze leer ist.
8. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 6, um jegliche Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

TOWA Pharmaceutical Europe, S.L.
C/ de Sant Martí, 75-97, Martorelles, 08107 Barcelona, Spanien

8. ZULASSUNGSNUMMER

95596.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09/2018

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig