Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol HEXAL 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Natrium).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält 20,0 - 22,9 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

Opakes, hellrosafarbenes Ober- und Unterteil mit schwarzem Aufdruck („ES“ auf dem Oberteil/ „20“ auf dem Unterteil). Die Länge der Kapseln beträgt ca. 14 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol HEXAL ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen und saures Aufstoßen) bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis ist 20 mg Esomeprazol (eine Kapsel) pro Tag.

Es kann notwendig sein, die Kapseln an 2-3 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen, um eine Besserung der Symptome zu erreichen. Die Behandlungsdauer beträgt bis zu 2 Wochen. Sobald vollständige Beschwerdefreiheit eingetreten ist, sollte die Behandlung eingestellt werden.

Wenn innerhalb von 2 Wochen kontinuierlicher Behandlung keine Beschwerdefreiheit erzielt wird, sollte der Patient angewiesen werden, einen Arzt aufzusuchen.

Besondere Patientengruppen
Patienten mit Niereninsuffizienz
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).

Patienten mit Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Jedoch sollten Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz von einem Arzt beraten werden, bevor sie Esomeprazol HEXAL einnehmen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche
Es gibt im Anwendungsgebiet „Kurzzeitbehandlung von Refluxsymptomen (z. B. Sodbrennen und saures Aufstoßen)“ keinen relevanten Nutzen von Esomeprazol HEXAL bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Die Kapseln sollten im Ganzen mit einem halben Glas Wasser geschluckt werden. Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, zerkleinert oder geöffnet werden.

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

Allgemein
Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen:
- bei deutlichem unbeabsichtigtem Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna und bei Verdacht oder Vorhandensein eines Magengeschwürs. Eine Malignität sollte dabei ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.
- bei Magengeschwüren oder gastrointestinalen Operationen in der Vorgeschichte.
- bei kontinuierlicher symptomatischer Behandlung von Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen über 4 oder mehr Wochen.
- bei Gelbsucht oder schwerer Lebererkrankung.
- wenn sie älter als 55 Jahre sind und neue oder kürzlich veränderte Symptome zeigen.

Patienten mit rezidivierenden Symptomen von Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen über einen langen Zeitraum sollten ihren Arzt in regelmäßigen Abständen aufsuchen. Patienten, die älter als 55 Jahre sind und täglich nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel bei

Verdauungsbeschwerden oder Sodbrennen einnehmen, sollten ihren Apotheker oder Arzt informieren.

Patienten sollten Esomeprazol HEXAL nicht zur vorbeugenden Langzeitbehandlung einnehmen.

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern (PPI) 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 (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten sollten vor der Einnahme dieses Arzneimittels ihren Arzt aufsuchen, wenn bei ihnen eine Endoskopie oder ein Harnstoffatemtest geplant ist.

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 PPI als unvermeidbar angesehen, wird eine engmaschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen. Eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder am Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten keinen anderen PPI oder H_2-Antagonisten gleichzeitig anwenden.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen
Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol HEXAL 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.

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, Esomeprazol HEXAL abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), 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 Einnahme von Esomeprazol erfolgen.

Saccharose
Dieses Arzneimittel enthält Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel
Da Esomeprazol ein Enantiomer von Omeprazol ist, ist es sinnvoll, auf die Wechselwirkungen hinzuweisen, die über Omeprazol berichtet wurden.

Protease-Hemmer
Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit dieser Interaktionen und die Mechanismen, auf denen sie beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19.

Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg / Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition von 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 von 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 von Atazanavir im Vergleich zur Exposition, die bei 300 mg Atazanavir / 100 mg Ritonavir einmal täglich ohne gleichzeitig 20 mg Omeprazol einmal täglich beobachtet wurde.
Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduzierte 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. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit 20 mg Omeprazol einmal täglich hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir).

Eine Behandlung mit 20 mg Esomeprazol einmal täglich hatte keinen Einfluss auf die Exposition von Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit 40 mg Omeprazol einmal täglich hat keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit

Ritonavir).

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

Tacrolimus
Bei gleichzeitiger Gabe von Esomeprazol und Tacrolimus wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption
Die während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen PPI verminderte intragastrische Azidität kann die Resorption von Arzneimitteln mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Resorption vermindern oder erhöhen. Während einer Behandlung mit Esomeprazol kann die Resorption von oral angewendeten Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib vermindert werden und die Resorption von Digoxin erhöht 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). Eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Esomeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann während der Therapie verstärkt kontrolliert werden.

Arzneimittel, die über CYP2C19 metabolisiert werden
Esomeprazol hemmt CYP2C19, das Enzym, durch das Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Folglich können die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, wie Warfarin, Phenytoin, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Diazepam etc., erhöht sein und eine Dosisreduktion erforderlich machen. In Bezug auf Clopidogrel, ein Prodrug, welches über CYP2C19 in seinen aktiven Metaboliten umgewandelt wird, kann die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten vermindert sein.

Warfarin
Im Rahmen einer klinischen Studie 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 Cumarin-Derivate 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 Initialdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Exposition 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 Exposition des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung eines Kombinationsarzneimittels aus Esomeprazol 20 mg + Acetylsalicylsäure 81 mg und Clopidogrel verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel um nahezu 40 % verringert. Allerdings war die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation bei diesen Probanden in beiden Gruppen 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.

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 einmal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} und die AUCτ von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % bzw. 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 allein beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht weiter zu.

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

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Wechselwirkungen
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.

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Arzneimittel
Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 hemmen
Esomeprazol wird über die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg (b.i.d.)) führte zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Esomeprazol.
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 AUCt von Omeprazol um 280 %.
Üblicherweise ist in den oben genannten Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich.
Bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine mäßige Datenmenge über die Anwendung bei Schwangeren (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale-/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.

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

Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine Anwendung von Esomeprazol HEXAL während der Schwangerschaft möglichst vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol / Metabolite in die Muttermilch ausgeschieden werden. Es gibt nur unzureichende Informationen über die Wirkung von Esomeprazol bei Neugeborenen / Säuglingen.
Esomeprazol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien mit der razemischen Mischung Omeprazol, oral angewendet, weisen nicht auf Auswirkungen auf die Fertilität hin.

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 und Sehstörungen treten gelegentlich auf (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht Auto fahren 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 Darreichungsformen, Anwendungsgebiete, Alters- und Patientengruppen ähnlich. Dosisabhängige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen sind im Rahmen von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. 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).

	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Leukopenie, Thrombozytopenie	Agranulozytose, Panzytopenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/ Schock		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Periphere Ödeme	Hyponatriämie		Hypomagnesiämie; eine schwere Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen; eine Hypomagnesiämie kann auch zu einer Hypokaliämie führen
Psychiatrische Erkrankungen		Schlaflosigkeit	Erregung, Verwirrtheitszu- stände, Depressionen	Aggression, Halluzinationen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit	Geschmacksveränderungen		
Augenerkrankungen			Verschwommen sehen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Vertigo			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Bronchospas- mus		

	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Bauch-schmerzen, Verstop-fung, Diarrhö, Blähungen, Übelkeit/ Erbrechen, Drüsen-polypen des Fundus (gutartig)	Mundtrockenheit	Mundschleim hautentzün-dung, gastro-intestinale Candidose		Mikroskopi-sche Colitis
Leber- und Gallenerkrank-ungen		erhöhte Leberenzyme	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkran-kung	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Dermatitis, Pruritus, Hautaus-schlag, Urtikaria	Haarausfall, Photosensibilität	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Subakuter kutaner Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskula-tur-, Bindege-webs- und Knochenerkrank ungen			Gelenkschmer-zen, Muskel-schmerzen	Muskel-schwäche	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				interstitielle Nephritis	
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse				Gynäkomastie	

	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			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. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten 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 des S- und R-Isomers von Omeprazol ist 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 Pentagastrin-stimulierte Säureproduktion, gemessen am 5. Tag, 6-7 Stunden nach der Anwendung um 90 % vermindert.

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wurde der intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 beibehalten. 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.

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. Die erhöhten 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.

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

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht, unabhängig von den möglichen Ursachen einschließlich Protonenpumpenhemmer, die Anzahl der Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Behandlung mit PPI 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.

Klinische Wirksamkeit
Es wurde nachgewiesen, dass mit 20 mg Esomeprazol, angewendet einmal pro 24 Stunden über 2 Wochen, häufiges Sodbrennen wirksam behandelt werden kann.
In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten pivotalen Studien wurden 234 Teilnehmer mit häufigem Sodbrennen in der jüngeren Anamnese 4 Wochen lang mit 20 mg Esomeprazol behandelt. Die mit dem Säurereflux assoziierten Symptome (wie Sodbrennen und saures Aufstoßen) wurden retrospektiv über einen 24 Stunden-Zeitraum evaluiert. Verglichen mit Placebo war Esomeprazol 20 mg in beiden Studien signifikant besser bezogen auf den primären Endpunkt, vollständiges Verschwinden des Sodbrennens, definiert als kein Auftreten von Sodbrennen während der letzten 7 Tage vor dem letzten Termin (33,9 %–41,6 % vs. Placebo 11,9 %-13,7 %, $p < 0,001$). Der sekundäre Endpunkt des vollständigen Verschwindens des Sodbrennens, definiert als kein Sodbrennen in den Aufzeichnungen des Patienten an 7 aufeinanderfolgenden Tagen, war sowohl in Woche 1 (10,0 %–15,2 % vs. Placebo 0,9 %–2,4 %, $p = 0,014$, $p < 0,001$) als auch in Woche 2 (25,2 %–35,7 % vs. Placebo 3,4 %–9,0 %, $p < 0,001$) statistisch signifikant.

Andere sekundäre Endpunkte unterstützten den primären Endpunkt, einschließlich Linderung von Sodbrennen in der 1. und 2. Woche, Prozentsatz von 24 Stunden-Zeiträumen ohne Sodbrennen in Woche 1 und Woche 2, die mittlere Schwere der Ausprägung des Sodbrennens in Woche 1 und Woche 2 sowie die Zeiten bis zum ersten und bis zum dauerhaften Verschwinden des Sodbrennens über einen 24-Stunden-Zeitraum und während der Nacht, verglichen mit Placebo. Ca. 78 % der Teilnehmer im 20 mg Esomeprazol-Arm berichteten über ein erstmaliges Ausbleiben des Sodbrennens während der ersten Behandlungswoche, verglichen mit 52 %–58 % für Placebo. Die Zeit bis zum dauerhaften Verschwinden des Sodbrennens, definiert als Zeit bis zur ersten

Aufzeichnung von 7 aufeinanderfolgenden Tagen ohne Sodbrennen, war in der 20 mg Esomeprazol-Gruppe signifikant kürzer (39,7 %-48,7 % bis Tag 14 vs. Placebo 11,0 %-20,2 %). Die mittlere Zeit bis zum ersten Verschwinden nächtlichen Sodbrennens betrug 1 Tag. Das war statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo in einer Studie (p = 0,048) und nahezu signifikant in der anderen Studie (p = 0,069). Etwa 80 % der Nächte waren zu allen Zeitabschnitten frei von Sodbrennen, und in Woche 2 waren in allen klinischen Studien 90 % der Nächte frei von Sodbrennen, verglichen mit 72,4 %-78,3 % für Placebo. Die Einschätzung der Prüfärzte hinsichtlich des Verschwindens von Sodbrennen deckte sich mit der der Teilnehmer; sie ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Esomeprazol (34,7 %-41,8 %) und Placebo (8,0 %-11,4 %). Außerdem wurde im 2 Wochen-Auswertungszeitraum Esomeprazol gegen saures Aufstoßen für signifikant wirksamer als Placebo (58,5 %-63,6 % vs. Placebo 28,3 %-37,4 %) befunden.

Nach der Gesamtauswertung (*Overall Treatment Evaluation*, OTE) der Patienten in Woche 2 berichteten 78,0 %-80,7 % der Patienten der 20 mg Esomeprazol-Gruppe, dass sich ihre Beschwerden verbessert haben (verglichen mit 72,4 %–78,3 % für Placebo). Die Mehrheit dieser Patienten wertete diese Veränderung als wichtig bis extrem wichtig, um die Aktivitäten ihres täglichen Lebens ausüben zu können (79 %-86 % in Woche 2).

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 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 über das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechselung von Esomeprazol ist abhängig von dem polymorphen CYP2C19, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil ist abhängig von einer anderen spezifischen Isoform, nämlich CYP3A4, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Elimination
Die nachfolgend angegebenen Parameter spiegeln hauptsächlich die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, einem schnellen Verstoffwechsler (*extensive metabolizer*), wider.

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, wobei es bei einer einmal täglichen Anwendung keine Tendenz zur Kumulation gibt. 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 Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Anwendung. 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 und/oder seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen
Langsame Verstoffwechsler
Ungefähr 2,9±1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher sogenannte langsame Verstoffwechsler (*poor metabolizer)*. Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei langsamen Verstoffwechslern ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym (schnelle Verstoffwechsler). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren um 60 % höher.
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 % höher als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Leberinsuffizienz
Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter 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 sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Maximaldosis von 20 mg nicht überschritten werden. Esomeprazol oder seine Hauptmetaboliten zeigen bei einer einmal täglichen Gabe keine Tendenz zur Kumulation.

Niereninsuffizienz
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 der Ausgangssubstanz, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)
Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Patienten (71-80 Jahre) nicht signifikant verändert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Folgende Schadwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind möglicherweise relevant für die klinische Anwendung:
In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der gastrischen ECL-Zellen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen auf den Magen bei der Ratte sind das Ergebnis einer andauernden, ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion und 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 (enthalten Maisstärke und Saccharose)
Methylcellulose
Talkum
Titandioxid
Glycerolmonostearat 40-55
Polysorbat 80
Natriumdodecylsulfat
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)
Triethylcitrat

Kapselhülle:
Carrageen (Ph.Eur.)
Kaliumchlorid
Eisen(III)-oxid
Titandioxid
Hypromellose
Drucktinte (enthält Schellack, Kaliumhydroxid und Eisen(II,III)-oxid)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Esomeprazol HEXAL 20 mg magensaftresistente Hartkapseln sind erhältlich in OPA/Aluminium/PE + Calciumoxid-Trockenmittel//Aluminium/PE-Blisterpackungen.

Packungsgrößen: 7 und 14 magensaftresistente Hartkapseln

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

7012844.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22. Januar 2026

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig