

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol Aristo 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Kapseln

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

Esomeprazol Aristo 40 mg magensaftresistente Kapseln

Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Magnesiumdihydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapseln

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Hartkapseln

Opak-weißer Kapselkorpus und mit einer undurchsichtigen hellgelben Kappe. Die Hartkapsel enthält weiße bis gebrochen weiße magensaftresistente Pellets und kann einen charakteristischen Geruch aufweisen. Kapsel-Größe 3.

Esomeprazol Aristo 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Opak-weißer Kapselkorpus und mit einer undurchsichtigen hellorangen Kappe. Die Hartkapsel enthält weiße bis gebrochen weiße magensaftresistente Pellets und kann einen charakteristischen Geruch aufweisen. Kapsel-Größe 1.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Aristo Hartkapseln werden angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

Erwachsene

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

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

Eradikation des Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und
- Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAP) 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 i.v. induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom

Jugendliche ab 12 Jahren

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* vorgerufen 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. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach 4 Wochen nicht erreicht werden, ist der Patient einer weiteren Untersuchung zu unterziehen. Ist einmal Symptombefreiheit erreicht, kann eine folgende Symptomkontrolle durch die Anwendung von 20 mg einmal täglich erzielt werden. Bei Bedarf kann eine Dosierung von 20 mg einmal täglich, wenn notwendig, angewendet werden. Bei mit NSAID behandelten Patienten, bei denen ein Risiko einer Entwicklung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* besteht, wird eine nachfolgende Symptomkontrolle durch eine Anwendung bei Bedarf nicht empfohlen.

Eradikation des *Helicobacter pylori* in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten *Ulcus duodeni* und
- Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem *Ulcus* bei Patienten mit *Helicobacter pylori* verbundenen *Ulcus*.

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 (NSAP) 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 i.v. induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren
40 mg 1-mal täglich für 4 Wochen nach i.v. 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

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 Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis von 20 mg Esomeprazol 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*
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, um die Beschwerden zu lindern, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. 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 vorgerufen 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 überwacht 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

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

Art der Anwendung

Die Hartkapseln sollen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt werden. Sie dürfen nicht gekaut oder zerstoßen werden.

Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Hartkapseln 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 pellet-haltige Flüssigkeit wird gerührt und soll sofort oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierten Benzimidazolen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Esomeprazol darf nicht gleichzeitig mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Alarmzeichen auftreten (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür 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.

Beseitigung des Erregers *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-Isoenzym ist, sollten auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin berücksichtigt werden, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

Magen-Darm-Infektionen

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

Aufnahme von Vitamin B12

Die Einnahme von Esomeprazol kann wie alle Säureblocker zu einer verminderten Aufnahme von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund einer Hypo- oder Achlorhydrie führen. Dies sollte bei Patienten mit eingeschränkten Körperspeichern oder Risikofaktoren für eine verminderte B12-Aufnahme bei Langzeitbehandlung berücksichtigt werden.

Hypomagnesämie

Bei Patienten, die über mindestens drei Monate, meist jedoch über ein Jahr mit Protonenpumpenhemmern wie Esomeprazol behandelt wurden, wurde über schwere Hypomagnesämie berichtet. Eine Hypomagnesämie kann sich in schwerwiegenden Erscheinungsformen wie Abgeschlagenheit, Tetanie, Delirium, Krampfanfällen, Schwindel und ventrikulären Arrhythmien äußern, sich aber auch schleichend entwickeln und anfänglich nicht bemerkt werden. Bei den meisten betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesämie nach der Einleitung einer Magnesiumersatztherapie und dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers.

Bei Patienten, die voraussichtlich längere Zeit mit Protonenpumpenhemmern behandelt werden oder diese zusammen mit Digoxin oder anderen Medikamenten einnehmen müssen, von denen bekannt ist, dass sie eine Hypomagnesämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und regelmäßig während der Behandlung mit Protonenpumpenhemmern die Messung der Magnesiumspiegel in Betracht ziehen.

Risiko für Frakturen

Protonenpumpenhemmer, insbesondere in der Anwendung in hohen Dosen und über längere Zeiträume (>1 Jahr), können das Risiko von Hüft-, Handgelenks- und Wirbelkörperfrakturen mäßig erhöhen, vor allem bei älteren Menschen oder wenn sonstige bekannte Risikofaktoren vorliegen. Anwendungsbeobachtungen lassen vermuten, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko für Knochenbrüche möglicherweise um 10-40 % erhöhen. Dies kann zum Teil auch auf andere Risikofaktoren zurückgeführt werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten gemäß den geltenden klinischen Leitlinien betreut werden und sie sollten ausreichend Vitamin D und Calcium zu sich nehmen.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (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 Aristo 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 mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen, wird eine engmaschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen; Eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, 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).

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

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

Esomeprazol Aristo enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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

Proteasehemmern

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 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 PPIs verminderte intragastrische Azidität, kann die Resorption von Arzneimitteln mit einer Magen-pH-Wert abhängigen Resorption vermindern oder erhöhen. Wie bei anderen, die intragastrische Azidität hemmenden Arzneimitteln, kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Aufnahme von von anderen Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib vermindert und die Aufnahme von Digoxin heraufgesetzt werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Esomeprazol (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 verstoffwechselt werden

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

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 Phenytoinplasmakonzentration 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 pharmakokinetischen (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 + ASS 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 der Clopidogrel Gruppe und der Gruppe Clopidogrel + Kombination (Esomeprazol + ASS) gleich.

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

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 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 Eomeprazol 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

Klinische Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über die Anwendung des Razemates von Omeprazol, bei einer größeren Anzahl von schwangeren Frauen weisen auf keine Missbildungen oder fötotoxische Wirkungen hin. 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 mäßige Datenmenge über die Anwendung bei Schwangeren (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaften) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder 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).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht. 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 Aristo 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, Diarrhö und Erbrechen gehören zu den Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien am häufigsten berichtet wurde (auch nach Markteinführung). Im Übrigen ist das Sicherheitsprofil in Bezug auf die unterschiedlichen Darreichungsformen, Anwendungsgebiete, Alters- und Patientengruppen ähnlich. Dosisabhängige Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$), 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

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
	Nicht bekannt:	Hypomagnesämie (siehe Abschnitt 4.4.); eine schwere Hypomagnesämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Hypomagnesämie kann auch zu einer Hypokaliämie führen.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen
	Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit
	Selten	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	Selten	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des 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 Colitis
Leber- und der Gallenerkrankungen	Gelegentlich	erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Haarausfall, Photosensibilität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebes- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Hüft-, Handgelenks- oder Wirbelfrakturen (siehe Abschnitt 4.4.)
	Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	interstitielle Nephritis; begleitend wurde bei einigen Patienten 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

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 säurebedingten Erkrankungen; Protonenpumpeninhibitor, ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die pharmakodynamische Aktivität von S- und R-Omeprazol an der Protonenpumpe ist aufgrund des Wirkungsmechanismus gleich.

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. 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.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern 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 diese Beobachtungen keine klinische Relevanz besitzen.

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln wurden vereinzelt Drüsenzysten beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht - unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer) - die Anzahl derjenigen Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonellen* und *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile*, leicht erhöhen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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 NSAP) 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 NSAP) anwenden.

Kinder und Jugendliche

In einer Studie mit pädiatrischen GERD Patienten (<1 bis 17 Jahre), die eine Langzeitbehandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) erhalten haben, entwickelten 61 % der Kinder eine schwache Form der Hyperplasie der ECL-Zellen, mit unbekannter klinischer Relevanz und ohne Ausbildung einer atrophischen Gastritis oder Entwicklung von karzinoiden 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 Verstoffwechslung 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 für die 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 $2,9 \pm 1,5$ % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „poor metabolizer“ (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei „poor metabolizer“ ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („extensive metabolizer“). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

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.

Leberinsuffizienz

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.

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 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 Wirkstoffkonzentration im Plasma (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, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende unerwünschten Wirkungen 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:

Rohpellets:

Kappa-Carrageen (Ph.Eur.)
Mikrokristalline Cellulose
Mannitol (E421)
Natriumhydroxid

Natriumhydrogencarbonat

Isolierüberzug:

Macrogol-Polyvinylalkohol-Copolymer
Natriumhydroxid
Talkum
Titandioxid (E171)
Siliciumdioxid-Hydrat

Magensaftresistenter Filmüberzug:

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

Kapselhülle:

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Hartkapseln:

Kapselhülle (Oberteil):

Gelatine
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (E172)

Kapselhülle (Unterteil):

Gelatine
Titandioxid (E171)

Esomeprazol Aristo 40 mg magensaftresistente Hartkapseln:

Kapselhülle (Oberteil):

Gelatine
Eisenoxid rot (E 172)
Titandioxid (E171)
Eisenoxid gelb (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 (Blister) aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Plastik Behältnis mit Verschluss aus Polypropylen (mit einer Trockenmittelkapsel) oder Polyamid-Aluminium-PVC/Aluminium-Blister.

Packungsgrößen:

Blister

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

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

HDPE Plastik Behältnis

Esomeprazol Aristo 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 und 100 Kapseln

Esomeprazol Aristo 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

1-31383 (20 mg)

1-31384 (40 mg)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 06.07.2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06.06.2017

10. STAND DER INFORMATION

03/2021

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.