

Zusammenfassende Dokumentation
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 14. April 2011

Inhaltsverzeichnis

A	Tragende Gründe und Beschluss	2
1	Rechtsgrundlagen.....	3
2	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3	Verfahrensablauf	5
4	Beschluss	6
5	Anlagen	8
5.1	Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V	8
5.2	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	9
B	Bewertungsverfahren.....	10
1	Bewertungsgrundlagen.....	10
2	Bewertungsentscheidung und Umsetzung	10
C	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	11
1	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	13
2	Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen.....	53
3	Auswertung der Stellungnahmen.....	53
3.1	Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen.....	53
3.2	Würdigung der Stellungnahmen	53
3.3	Fazit	53

A Tragende Gründe und Beschluss

Tragende Gründe
zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1 SGB V

Vom 14. April 2011

Inhaltsverzeichnis

<u>1</u>	<u>Rechtsgrundlagen</u>	3
<u>2</u>	<u>Eckpunkte der Entscheidung</u>	3
<u>3</u>	<u>Verfahrensablauf</u>	5

1 Rechtsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Eckpunkte der Entscheidung

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ hat die Beratungen zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 abgeschlossen und ist dabei zu dem Ergebnis gekommen, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Gruppe die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 SGB V erfüllt.

Nach § 35 Abs. 2 SGB V sind die Stellungnahmen der Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker in die Entscheidungen des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit einzubeziehen.

Gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V sind vor einer Entscheidung des G-BA über die Festbetragsgruppenbildung die Sachverständigen nach § 35 Abs. 2 SGB V, d. h. die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie der Arzneimittelhersteller und der Berufsvertretungen der Apotheker, auch mündlich anzuhören. In der Anhörung ist in erster Linie zu solchen Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung vorzutragen, z. B. zu neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens ergeben haben.

Soweit § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V den G-BA zur Durchführung einer mündlichen Anhörung verpflichtet, bezieht sich diese Regelung nach dem Sinn und Zweck des § 35 Abs. 1b SGB V allein auf das Verfahren zur Feststellung einer therapeutischen Verbesserung nach § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS und Abs. 1a S. 2 SGB V (vgl. § 35 Abs. 1b S. 1 SGB V). Die Möglichkeit, Arzneimittel von einer Festbetragsgruppenbildung wegen einer therapeutischen Verbesserung auszunehmen, besteht wiederum nur für Arzneimittel mit patentgeschützten Wirkstoffen (vgl. den insoweit eindeutigen Wortlaut des § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS und Abs. 1a S. 2 SGB V). Das Bestehen eines Patentschutzes für den Wirkstoff eines Arzneimittels ist also eine wesentliche tatbestandliche Voraussetzung dafür, dass der Anwendungsbereich der Ausnahmevorschrift des § 35 Abs. 1 S. 3 2. HS und Abs. 1a S. 2 SGB V überhaupt eröffnet ist. Daraus folgt, dass mündliche Anhörungen nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V allein für die Feststellung von therapeutischen Verbesserungen von Arzneimitteln mit patentgeschützten Wirkstoffen durchzuführen sind.

Bei der Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 handelt es sich um eine Eingruppierung des Wirkstoffs/Salzes „Esomeprazol hemimagnesium-1-Wasser“.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren (Stellungnahmefrist 14. Januar 2011) ist keine Stellungnahme zur therapeutischen Verbesserung eingegangen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss auch kein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) vorgelegt worden, anhand dessen überprüft werden kann, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen des gesetzlichen Ausnahmetatbestandes erfüllt sind. Es wird daher angenommen, dass es sich bei dem Wirkstoff/Salz „Esomeprazol hemimagnesium-1-Wasser“ um eine generische Zulassung nach § 24b Abs. 2 AMG handelt.

Eine mündliche Anhörung ist daher verzichtbar. Die Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und der Berufsvertretungen der Apotheker wurden über dieses Vorgehen mit Schreiben vom 9. Februar 2011 informiert.

Bei der Auswertung wurden die im Rahmen des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens eingegangenen Stellungnahmen berücksichtigt.

3 **Verfahrensablauf**

Zeitlicher Beratungsverlauf

Mit Schreiben vom 7. Dezember 2010 (Tranche 2010-08) wurde das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Im Rahmen des Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V wurde den Stellungnahmeberechtigten Gelegenheit zur Stellungnahme bis zum 14. Januar 2011 gegeben.

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
25. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	12.10.2010	Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens
29. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.02.2011	Kenntnisnahme, dass keine Stellungnahme eingegangen ist
30. Sitzung des Unterausschusses „Arzneimittel“	08.03.2011	Konsentierung der Beschlussvorlagen
33. Sitzung des Plenums nach § 91 SGB V	14.04.2011	Beschluss zur Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2

Berlin, den 14. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Für den Vorsitzenden

Schmacke

4 Beschluss

Beschluss **des Gemeinsamen Bundesausschusses** **über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):** **Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung** **Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2** **nach § 35 Absatz 1 SGB V**

Vom 14. April 2011

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 14. April 2011 beschlossen, die Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/ 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2011 (BAnz. S. 1 659), wie folgt zu ändern:

- I. Die Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Protonenpumpenhemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Esomeprazol	30,7
	Esomeprazol Magnesium-Salze	
	Lansoprazol	23,9
	Omeprazol	24,5
	Omeprazol Magnesium-Salze	
	Pantoprazol	23,8
	Pantoprazol Natrium-Salze	

Rabeprazol 15,9

Rabeprazol Natrium-Salze

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen

Darreichungsformen: Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten magensaftresistent, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
(z. B. Beutel)“

- II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Für den Vorsitzenden

Schmacke

5 Anlagen

5.1 Prüfung nach § 94 Abs. 1 SGB V



Bundesministerium
für Gesundheit

Bundesministerium für Gesundheit, 53107 Bonn

Gemeinsamer Bundesausschuss
Wegelystraße 8
10623 Berlin

REFERAT 213
BEARBEITET VON Walter Schmitz
HAUSANSCHRIFT Rochusstraße 1, 53123 Bonn
POSTANSCHRIFT 53107 Bonn
TEL +49 (0)228 99 441-3103
FAX +49 (0)228 99 441-4924
E-MAIL walter.schmitz@bmg.bund.de
INTERNET www.bmg.bund.de

vorab per Fax: 030 – 275838105

Bonn, 13. Mai 2011
AZ 213 - 21432 - 1

**Beschlüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses gem. § 91 SGB V vom 14.04.2011
hier: Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

1. Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung:
 - a) Fluorchinolone, Gruppe 2, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V
 - b) Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V
 - c) Antipsychotika, andere, Gruppe 1, in Stufe 2 nach § 35 Absatz 1 SGB V
2. Anlage I – (OTC-Übersicht) Nr. 20 Gingko-biloba-Blätter-Extrakt

Sehr geehrte Damen und Herren,

die von Ihnen gemäß § 94 SGB V vorgelegten o.a. Beschlüsse vom 14.04.2011 zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie werden nicht beanstandet.

Mit freundlichen Grüßen
Im Auftrag

gez.
Dr. Tautz

Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Rochusstraße 1: Bushaltestelle Rochusstr./Bundesministerien (636, 637, 638, 800, 845)
Dienstgebäude Bonn-Duisdorf, Heilsbachstraße 18: Bahnhof Bonn-Duisdorf, ca. 5 Min. Fußweg (Bn.-Hbf.: Gleis 5, RB 23 Richtung Euskirchen)

5.2 Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz. Nr. 86 (S. 2052) vom 08.06.2011

[1070 A]

**Bekanntmachung
eines Beschlusses
des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage IX – Festbetragsgruppenbildung
Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2
nach § 35 Absatz 1
des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Vom 14. April 2011**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 14. April 2011 beschlossen, die Anlage IX der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Februar 2011 (BAnz. S. 1659), wie folgt zu ändern:

I.

Die Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 wird wie folgt geändert:

„Stufe:	2	
Wirkstoffgruppe:	Protonenpumpenhemmer	
Festbetragsgruppe Nr.:	1	
Status:	verschreibungspflichtig	
Wirkstoffe und Vergleichsgrößen:	Wirkstoff	Vergleichsgröße
	Esomeprazol	30,7
	Esomeprazol Magnesium-Salze	
	Lansoprazol	23,9
	Omeprazol	24,5
	Omeprazol Magnesium-Salze	
	Pantoprazol	23,8
	Pantoprazol Natrium-Salze	
	Rabeprazol	15,9
	Rabeprazol Natrium-Salze	

Gruppenbeschreibung: orale, abgeteilte Darreichungsformen

Darreichungsformen: Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten magensaftresistent, magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
(z.B. Beutel)“

II.

Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Homepage des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 14. April 2011

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Für den Vorsitzenden
Schmacke

B Bewertungsverfahren

1 Bewertungsgrundlagen

Nach § 35 Abs. 1 SGB V bestimmt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 S. 2 Nr. 6 SGB V, für welche Gruppen von Arzneimitteln Festbeträge festgesetzt werden können. In den Gruppen sollen Arzneimittel mit

1. denselben Wirkstoffen,
 2. pharmakologisch-therapeutisch vergleichbaren Wirkstoffen, insbesondere mit chemisch verwandten Stoffen,
 3. therapeutisch vergleichbarer Wirkung, insbesondere Arzneimittelkombinationen
- zusammengefasst werden. Der G-BA ermittelt auch die nach Absatz 3 notwendigen rechnerischen mittleren Tages- oder Einzeldosen oder andere geeignete Vergleichsgrößen.

2 Bewertungsentscheidung und Umsetzung

Die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 erfüllt die Voraussetzungen für eine Festbetragsgruppenbildung nach § 35 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 i. V. m. § 35 Abs. 1 S. 3 SGB V.

C Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Es wurde ein schriftliches Stellungnahmeverfahren zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen nach § 35 Abs. 2 SGB V (Stufe 2) vom 7. Dezember 2010 bis 14. Januar 2011 eingeleitet. Nach § 35 Abs. 2 SGB V ist u. a. Sachverständigen der Arzneimittelhersteller vor der Entscheidung des G-BA Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben. Zu diesem Zweck wurden die entsprechenden Entwürfe den folgenden Organisationen sowie den Verbänden der pharmazeutischen Unternehmen mit der Bitte um Weiterleitung zugesendet:

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1 10623 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK)	Carl-Mannich-Straße 26 65760 Eschborn
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50 10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittelhersteller e. V. (BAH)	Uwierstraße 73 53173 Bonn
Bundesverband der Arzneimittelimporteure e. V. (BAI)	EurimPark 8 83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)	Friedrichstraße 148 10117 Berlin
Deutscher Generika Verband e. V.	Saarbrücker Straße 7 10405 Berlin
Pro Generika e. V.	Unter den Linden 32-34 10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (VFA)	Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin

Stellungnahmeberechtigte Organisation	Adresse
Prof. Dr. med. Reinhard Saller	Gloriastraße 18a CH – 8091 Zürich
Dr. Dr. Peter Schlüter	Bahnhofstraße 2c 69502 Hemsbach

1 Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegeleystraße 6
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/nr (Tranche 2010-08)

Datum:
7. Dezember 2010

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 00 06, 10590 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
Nach § 35 Abs. 2 SGB V

Stellungnahmeverfahren über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Anlage IX zur Festbetragsgruppenbildung nach § 35 SGB V – Tranche 2010-08

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ des Gemeinsamen Bundesausschusses hat in seiner Sitzung am 12. Oktober 2010 beschlossen, ein Stellungnahmeverfahren zur Änderung der Anlage IX einzuleiten. Die Anlage IX zum Abschnitt M der AM-RL gemäß § 35 SGB V soll wie folgt geändert werden:

Änderung der Arzneimittel-Richtlinie in Anlage IX

- Festbetragsgruppenaktualisierung
 - o Alpha-Rezeptorenblocker, Gruppe 2, in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoff und Darreichungsform)
 - o Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1, in Stufe 2 (Eingruppierung Wirkstoff/Salz)
 - o Fluorchinolone, Gruppe 2, in Stufe 2 (Eingruppierung Darreichungsform)

Bitte beachten Sie, dass die Bezeichnung der Darreichungsformen unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches erfolgt.

Im Rahmen Ihres Stellungnahmerechts nach § 35 Abs. 2 SGB V erhalten Sie bis zum

14. Januar 2011

Gelegenheit zur Abgabe Ihrer Stellungnahme. Später bei uns eingegangene Stellungnahmen können nicht berücksichtigt werden.

Bitte begründen Sie Ihre Stellungnahme zum Richtlinienentwurf durch Literatur (z. B. relevante Studien). Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Anbei

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenärztliche Bundesvereinigung, Köln

erhalten Sie das Begleitblatt „Literaturverzeichnis“. Wir weisen darauf hin, dass nur Literatur, die im Volltext vorliegt, berücksichtigt werden kann.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklären Sie sich einverstanden, dass diese in den tragenden Gründen bzw. in der zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Bitte beachten Sie, dass die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 Satz 3 Halbsatz 2 und Abs. 1a Satz 2 und 3 SGB V voraussetzen, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Für die Prüfung dieser Voraussetzung ist deshalb eine beglaubigte Kopie des erteilten Patents den einzureichenden Unterlagen beizufügen.

Ihre Stellungnahme einschließlich Literatur sowie Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis richten Sie bitte sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei an:

**Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de**

Bitte formulieren Sie die Betreffzeile Ihrer E-Mail möglichst kurz und prägnant durch Angabe der o. g. Tranchennummer sowie der Wirkstoffgruppe.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

Erläuterungen zur Erstellung von Literaturlisten als Anlage Ihrer Stellungnahme

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur die beigefügte Tabellen-Vorlage „Literaturverzeichnis“.

Für jede Literaturstelle sind immer 3 Felder (Zeilen) vorgegeben. Bitte tragen Sie Autoren, Titel und Quellenangabe in die dafür vorgesehenen Zeilen entsprechend des u.a. Musters ein.

<i>Muster</i>		
Nr.	Feldbezeichnung	Text
1.	AU:	(Autoren, Körperschaft, Herausgeber: getrennt durch Semikolon)
	TI:	(Titel)
	SO:	(Quelle: Zeitschrift, Internetadresse, Ort/Verlag/Jahr)

Bitte verwenden Sie diese Tabellenstruktur unverändert inklusive der vorgegebenen Feldbezeichnungen.

Die korrekte Eingabe für unterschiedliche Literaturtypen finden Sie im folgenden Beispiel:

Literaturliste [Institution/Firma] Niereninsuffizienz

	Nr.	Feldbezeichnung	Text
<i>Beispiel für Zeitschriftenartikel</i>	1	AU:	National Guideline Clearinghouse; National Kidney Foundation
		TI:	Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure
		SO:	Am J Kidney Dis / 35/6 Suppl 2 (S1-140) /2000/
<i>Beispiel für Buchkapitel</i>	2	AU:	Druml W
		TI:	Ernährung bei Krankheiten der Niere. In: Stein J, Jauch KW (Ed) . Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003. S. 521-38
<i>Beispiel für Buch</i>	3	AU:	Stein J; Jauch KW (Eds)
		TI:	Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie
		SO:	Berlin: Springer. 2003
<i>Beispiel für Internetdokument</i>	4	AU:	National Kidney Foundation
		TI:	Adult guidelines. Maintenance Dialysis. Nutritional Counseling and Follow-Up
		SO:	http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/nut_a19.html
<i>Beispiel für HTA-Dokument</i>	5	AU:	Cummins C; Marshall T; Burls A
		TI:	Percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) feeding in the enteral nutrition of dysphagic stroke patients
		SO:	Birmingham: WMHTAC.2000

Anhörungsverfahren zum Thema Festbetragsgruppenbildung

Literaturliste [Hier Institution / Firma eingeben] Indikation [Hier zutreffende Indikation eingeben]

Nr.	Feldbezeichnung	Text
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	
	AU:	
	TI:	
	SO:	

Arzneimittel-Festbeträge
Eingruppierung einer neuen Salzmodifikation
Stufe: 2

Wirkstoffgruppe	Darreichungsform	Wirkstärke	Packungsgröße	Präparate-name	Hersteller	Festbetrags-gruppe
Protonenpumpenhemmer Esomeprazol hemimagnesium-1-Wasser	magensaftresistente Hartkapseln	20 mg = 0,7 wvg 40 mg = 1,3 wvg (wvg = Wirkstärke : Vergleichsgröße)	15 30 60 90	Esomeprazol AbZ Esomeprazol-CT Esomeprazol ratiopharm Esomeprazol TAD	AbZ Pharma CT Arzneimittel Ratiopharm TAD Pharma	1

Anlage

Wirkstoffgruppe: Protonenpumpenhemmer

Festbetragsgruppe 1

orale, abgeteilte Darreichungsformen *

verschreibungspflichtig

Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln
 magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten
 magensaftresistent **

<u>Wirkstoff</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Esomeprazol Esomeprazol Magnesium-Salze (neu)	30,7
Lansoprazol	23,9
Omeprazol Omeprazol Magnesium-Salze (neu)	24,5
Pantoprazol Pantoprazol Natrium-Salze (neu)	23,8
Rabeprazol Rabeprazol Natrium-Salze (neu)	15,9

Wirkstoff	Esomeprazol hemimagnesium-1-Wasser
Präparat	Esomeprazol AbZ, Esomeprazol-CT, Esomeperazol ratiopharm, Esomeperazol TAD
Hersteller	AbZ Pharma CT Arzneimittel Ratiopharm TAD Pharma
Darreichungsform	magensaftresistente Hartkapseln
Einzelwirkstärke	20 mg = 0,7 wvg 40 mg = 1,3 wvg
Packungsgröße	15, 30, 60, 90

* Die Bezeichnung der Darreichungsformen erfolgt unter Verwendung der Liste der Standard Terms (5th Edition, 2004) des Europäischen Arzneibuches.

** zurzeit gültige Gruppenbeschreibung / Gruppe befindet sich im Beschlussverfahren des GBA

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010
Protonenpumpenhemmer

Faktor 0,7

orale, abgeteilte Darreichungsformen

verschreibungspflichtig

Kapseln, Kapseln magensaftresistent, Hartkapseln magensaftresistent, magensaftresistente Pellets in Kapseln, Tabletten magensaftresistent

<u>Wirkstoff</u>	<u>Kürzel</u>	<u>Vergleichsgröße</u>
Esomeprazol	EMZL	30,7
Esomeprazol magnesium-3-Wasser		
Lansoprazol	LNZL	23,9
Omeprazol	OMZL	24,5
Omeprazol magnesium		
Pantoprazol	PNZL	23,8
Pantoprazol natrium-1,5-Wasser		
Rabeprazol	RBZL	15,9
Rabeprazol natrium		

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Zuzahlungs- befreiungsgrenz
0,4	7	10,51	10,27
0,4	14	11,63	11,02
0,4	15	11,79	11,15
0,4	28	14,17	12,82
0,4	30	14,57	13,08
0,4	50	18,71	15,98
0,4	60	20,92	17,53
0,4	90	27,94	22,44
0,4	100	30,39	24,17
0,6	7	10,79	10,45
0,6	14	12,27	11,50
0,6	28	15,66	13,85
0,6	56	23,42	19,29
0,6	84	32,00	25,29
0,6	98	36,53	28,45
0,7	15	12,83	11,86

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010
Protonenpumpenhemmer

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Faktor 0,7
			Zuzahlungs- befreiungsgrenz
0,7	30	16,92	14,73
0,7	60	26,30	21,31
0,7	90	36,68	28,56
0,8	7	11,04	10,63
0,8	14	12,85	11,88
0,8	15	13,14	12,09
0,8	28	16,99	14,79
0,8	30	17,64	15,23
0,8	49	23,99	19,69
0,8	50	24,35	19,93
0,8	56	26,48	21,43
0,8	60	27,93	22,43
0,8	90	39,32	30,42
0,8	98	42,48	32,63
0,8	100	43,29	33,20
1,2	7	11,51	10,94
1,2	14	13,90	12,63
1,2	28	19,41	16,48
1,2	56	31,99	25,29
1,2	98	53,23	40,15
1,3	7	11,61	11,02
1,3	14	14,15	12,80
1,3	15	14,54	13,08
1,3	28	19,97	16,87
1,3	30	20,85	17,49

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010
Protonenpumpenhemmer

Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *	Faktor
			0,7
			Zuzahlungs- befreiungsgrenz
1,3	56	33,27	26,19
1,3	60	35,30	27,60
1,3	84	47,98	36,49
1,3	90	51,28	38,78
1,3	98	55,74	41,91
1,6	7	11,92	11,23
1,6	15	15,29	13,60
1,6	28	21,57	17,99
1,6	30	22,60	18,71
1,6	50	33,49	26,33
1,6	56	36,95	28,76
1,6	60	39,29	30,39
1,6	98	62,92	46,93
1,6	100	64,22	47,85
1,7	7	12,02	11,31
1,7	14	15,08	13,45
1,7	15	15,54	13,77
1,7	28	22,09	18,35
1,7	30	23,16	19,10
1,7	49	33,93	26,64
1,7	50	34,52	27,06
1,7	56	38,13	29,58
1,7	60	40,58	31,30
1,7	98	65,21	48,54
1,7	100	66,57	49,50

Festbetragsanpassung zum 01.09.2010
Protonenpumpenhemmer

			Faktor	0,7
Wirkstärke, Wirkstärken- äquivalenzfaktor bzw. Wirkstärkenvergleichsgröße	Packungs- größe	Festbetrag *		Zuzahlungs- befreiungsgrenz

* umgerechnet auf die Arzneimittelpreisverordnung in der ab 1.1.2004 geltenden Fassung

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:19:14
--------------------------	--------------------------	----------------------------

Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6465303	ESOMEPRAZOL AbZ 20 mg magensafr..	15	St	ABZ	N1	--	12,46	5,00
P6465326	ESOMEPRAZOL AbZ 20 mg magensafr..	30	St	ABZ	N2	--	16,09	5,00
P6465332	ESOMEPRAZOL AbZ 20 mg magensafr..	60	St	ABZ	N3	--	24,44	5,00
P6465349	ESOMEPRAZOL AbZ 20 mg magensafr..	90	St	ABZ	N3	--	33,69	5,00
P6465361	ESOMEPRAZOL AbZ 40 mg magensafr..	15	St	ABZ	N1	--	13,98	5,00
P6465378	ESOMEPRAZOL AbZ 40 mg magensafr..	30	St	ABZ	N2	--	19,59	5,00
P6465384	ESOMEPRAZOL AbZ 40 mg magensafr..	60	St	ABZ	N3	--	32,45	5,00
P6465390	ESOMEPRAZOL AbZ 40 mg magensafr..	90	St	ABZ	N3	--	46,68	5,00

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:19:28
--------------------------	--------------------------	----------------------------

ESOMEPRAZOL AbZ 20 mg magensafr.Hartkapseln	15 St	ABZ
P6465303	Arzneimittel, Verschr.pflicht	im Handel

Anbieter:	
Anbiernummer	60
Name	AbZ Pharma GmbH
Kurzbezeichnung	ABZ
Listen-/Etiketten-Bezeichnung	ABZ Pharma
Bereich	Hauptadresse
Straße	Dr. Georg-Spohn-Str. 7
Ort	89143 Blaubeuren
Postfach	PF 1152
	89135 Blaubeuren
IDF	4238075
Telefon	0 73 44/ 92 14 96
Telefax	0 73 44/ 92 14 97
E-Mail	info@abz.de
Internet	www.abz.de
DFÜ	08 00/ 1 00 47 91
Bereich	Kunden-Service
	Auftragsannahme für Apotheken
Telefon	08 00/ 8 00 50 26
Telefax	08 00/ 8 00 50 28



WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:20:53
--------------------------	--------------------------	----------------------------

Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6498981	ESOMEPRAZOL- CT 20 mg magensafr...	15	St	CT	N1	--	12,46	5,00
P6498998	ESOMEPRAZOL- CT 20 mg magensafr...	30	St	CT	N2	--	16,09	5,00
P6499006	ESOMEPRAZOL- CT 20 mg magensafr...	60	St	CT	N3	--	24,44	5,00
P6499029	ESOMEPRAZOL- CT 20 mg magensafr...	90	St	CT	N3	--	33,69	5,00
P6499041	ESOMEPRAZOL- CT 40 mg magensafr...	15	St	CT	N1	--	13,98	5,00
P6499058	ESOMEPRAZOL- CT 40 mg magensafr...	30	St	CT	N2	--	19,59	5,00
P6499064	ESOMEPRAZOL- CT 40 mg magensafr...	60	St	CT	N3	--	32,45	5,00
P6499070	ESOMEPRAZOL- CT 40 mg magensafr...	90	St	CT	N3	--	46,68	5,00

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:21:03
--------------------------	--------------------------	----------------------------

ESOMEPRAZOL- CT 20 mg magensafr.Hartkapseln	15 St	CT
P6498981	Arzneimittel, Verschr.pflicht	im Handel

Anbieter:	
Anbiernummer	31142
Name	CT Arzneimittel GmbH
Kurzbezeichnung	CT
Listen-/Etiketten-Bezeichnung	CT Arzneimittel
Bereich	Hauptadresse
Straße	Lengeder Str. 42 a
Ort	13407 Berlin
Postfach	PF 510124 13361 Berlin
IDF	1234562
Telefon	0 30/ 40 90 08-0
Telefax	0 30/ 40 90 08-21
E-Mail	office@ct-arzneimittel.de
Internet	www.ct-arzneimittel.de
DFÜ	08 00/ 2 76 34 67
Bereich	Retouren
Straße	Ret.-Abw.ct-Arzneim.Transpharma Logistik
Ort	Nikolaus-Otto-Str. 15
Postfach	89079 Ulm PF 2547 89015 Ulm
Bereich	Auftragsannahme für öffentl.Apotheken
Telefon	gebührenfrei 08 00/ 8 00 50-17
Telefax	08 00/ 8 00 50-18
Bereich	Auftragsannahme für Großhandel
Straße	Transpharm Logistik GmbH
Ort	Nikolaus-Otto-Str. 15
Telefon	89079 Ulm 01 80/ 5 31 06 10



Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6456735	ESOMEPRAZOL ratiopharm 20 mg mage.	15	St	RATIO	N1	--	12,46	5,00
P6456741	ESOMEPRAZOL ratiopharm 20 mg mage.	30	St	RATIO	N2	--	16,09	5,00
P6456764	ESOMEPRAZOL ratiopharm 20 mg mage.	60	St	RATIO	N3	--	24,44	5,00
P6456770	ESOMEPRAZOL ratiopharm 20 mg mage.	90	St	RATIO	N3	--	33,69	5,00
P6456787	ESOMEPRAZOL ratiopharm 40 mg mage.	15	St	RATIO	N1	--	13,98	5,00
P6456793	ESOMEPRAZOL ratiopharm 40 mg mage.	30	St	RATIO	N2	--	19,59	5,00
P6456801	ESOMEPRAZOL ratiopharm 40 mg mage.	60	St	RATIO	N3	--	32,45	5,00
P6456818	ESOMEPRAZOL ratiopharm 40 mg mage.	90	St	RATIO	N3	--	46,68	5,00

ESOMEPRAZOL ratiopharm 20 mg magensafr.Hartkps.

15 St. RATIO

P6456735

Arzneimittel, Verschr.pflicht

im Handel

Anbieter:

Anbietersnummer	25137
Name	Ratiopharm GmbH
Kurzbezeichnung	RATIO
Listen-/Etiketten-Bezeichnung	Ratiopharm

Bereich	Hauptadresse
Straße	Graf-Arco-Str. 3
Ort	89079 Ulm/Donau
Grosskunden	89070 Ulm/Donau
IDF	3087881
Telefon	07 31/ 4 02-02
Telefax	07 31/ 4 02-78 32
Internet	www.ratiopharm.de
DFÜ	08 00/ 6 17 35 23

Bereich	Kunden-Service
	Auftragsann.,Angeb./Bestell.f.Offiz.Bed.
Telefon	08 00/ 8 00 50 10
Telefax	08 00/ 8 00 50 11

Bereich	Kunden-Service
	f.Krankenhaus-Versorg.Krankenhaus Apo.
Telefon	08 00/ 8 00 50 13
Telefax	08 00/ 8 00 50 14

Bereich	Kunden-Service
	Med.-wissenschaftl.Fragen
Telefon	08 00/ 8 00 50 22

Bereich	Kunden-Service
	Rückfragen zu pharm. Qualität
Telefon	08 00/ 8 00 50 22

Bereich	Notfall-Telefon
	24 Stunden
Telefon	07 31/ 4 50 45

Bereich	Apotheken-Außendienst
	Lagerwertverluste
Telefon	08 00/ 8 00 50 12
Telefax	08 00/ 6 73 78 97

Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	07 31/ 4 02-57 41
Telefax	07 31/ 4 02 73 30

Bereich	Retouren
Telefon	08 00/ 8 00 50 12
Telefax	08 00/ 6 73 78 97

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:28:31
--------------------------	--------------------------	----------------------------

Artikelnr.	Artikelname	Menge	Einh.	Anbieter	NG	FB €	Taxe-VK €	ZZ €
P6834249	ESOMEPRAZOL TAD 20 mg magensafr..	15	St	TAD	N1	---	11,86	5,00
P6834255	ESOMEPRAZOL TAD 20 mg magensafr..	30	St	TAD	N2	---	14,73	5,00
P6834284	ESOMEPRAZOL TAD 20 mg magensafr..	60	St	TAD	N3	---	21,31	5,00
P6834315	ESOMEPRAZOL TAD 20 mg magensafr..	90	St	TAD	N3	---	28,56	5,00
P6834350	ESOMEPRAZOL TAD 40 mg magensafr..	15	St	TAD	N1	---	13,08	5,00
P6834367	ESOMEPRAZOL TAD 40 mg magensafr..	30	St	TAD	N2	---	17,49	5,00
P6834373	ESOMEPRAZOL TAD 40 mg magensafr..	60	St	TAD	N3	---	27,60	5,00
P6834427	ESOMEPRAZOL TAD 40 mg magensafr..	90	St	TAD	N3	---	38,78	5,00

WINAPO Lauer-Taxe	Stand: 15.09.2010	15.09.2010 14:28:40
--------------------------	--------------------------	----------------------------

ESOMEPRAZOL TAD 20 mg magensafr.Hartkapseln	15 St	TAD
P6834249	Arzneimittel, Verschr.pflicht	im Handel

Anbieter:	
Anbiernummer	31005
Name	TAD Pharma GmbH
Kurzbezeichnung	TAD
Listen-/Etiketten-Bezeichnung	TAD
<hr/>	
Bereich	Hauptadresse
Straße	Heinz-Lohmann-Str. 5
Ort	27472 Cuxhaven
Postfach	PF 720
	27457 Cuxhaven
IDF	3044021
Telefon	0 47 21/ 6 06-0
Telefax	0 47 21/ 6 06-3 33
E-Mail	info@tad.de
Internet	www.tad.de
DFÜ	08 00/ 6 64 74 49
<hr/>	
Bereich	Auftragsannahme
Telefon	08 00/ 1 11 57 47
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass
Telefax	08 00/ 1 11 57 46
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Herr Folgmann/Frau Lass
<hr/>	
Bereich	Med.-wiss. Information
Telefon	0 47 21/ 60 62 27
Ansprechpartner	Frau Dr. Kraft-Geiler
<hr/>	
Bereich	Vertrieb
	Kunden-Service
Telefon	0 47 21/ 6 06-4 58
Ansprechpartner	Frau Ahlmann/Frau Lass/Herr Folgmann
<hr/>	
Bereich	Retouren
Telefon	08 00/ 1 11 57 47
Ansprechpartner	Frau Ahlmann / Herr Folgmann
Telefax	08 00/ 1 11 57 46
Ansprechpartner	Frau Ahlmann / Herr Folgmann

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol AbZ 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

40 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil:
20 mg: 28,46 mg – 32,56 mg Sacrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.
40 mg: 56,93 mg – 65,11 mg Sacrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

20 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind hellrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

40 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind dunkelrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol AbZ ist angezeigt bei:

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

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

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

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

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

- Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden
- Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

Behandlung des Zollinger-Elison-Syndrom

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sollen unzerkaut und unzerstoßen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und die Pellets 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 pelletshaltige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, so dass keine Rückstände im Glas bleiben, und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, ist es möglich, die Kapseln zu öffnen, die Pellets in kohlensäurefreies Wasser zu geben und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird (siehe Abschnitt 6.6).

Erwachsene und 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 gehelter Ösophagitis
1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

– Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlungsperiode nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi oder duodeni zu entwickeln, wird die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Therapie nach Bedarf nicht empfohlen.

Erwachsene

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

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

20 mg *Esomeprazol AbZ* in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden: Die normale Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.

Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden: 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

40 mg 1-mal täglich für 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren.

Behandlung des Zollinger-Elison-Syndroms

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich *Esomeprazol AbZ* 40 mg. 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 Tagesgesamtosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesgesamtosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzelgaben aufgeteilt werden.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol AbZ sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis von 20 mg *Esomeprazol AbZ* nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bekanntes Überempfindlichkeits gegen Esomeprazol, substituierten Benzimidazolen oder einen der 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, wie-

derholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämateresis oder Melaena) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Ulcus ventriculi, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit **Esomeprazol AbZ** die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie mit **Esomeprazol** durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Wenn **Esomeprazol** zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von **Esomeprazol** bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn **Esomeprazol** zur Beseitigung des Erregers *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie bedacht werden. Da Clarithromycin ein potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzyms ist, sollten auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin berücksichtigt werden, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

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).

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.

Spezielle Information über bestimmte Inhaltsstoffe

Esomeprazol AbZ enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe
Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit **Esomeprazol** verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Wirkstoffen erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen, die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit **Esomeprazol** herabgesetzt sein.

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** einmal täglich, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von **Omeprazol** (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75–92 %. Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit **Omeprazol** (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit 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 **Esomeprazol** hat keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von **Omeprazol** und **Esomeprazol** wird die gleichzeitige Anwendung von **Esomeprazol** und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von **Esomeprazol** und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Wirkstoffe, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das **Esomeprazol** verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von **Esomeprazol** und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg **Esomeprazol** führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg **Esomeprazol** erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit **Esomeprazol** begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von **Omeprazol** (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg **Esomeprazol** bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. 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.

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).

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

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

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Wirkstoffe

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 von **Omeprazol** um 280 %.

Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von **Esomeprazol** erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert

ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. In tierexperimentellen Studien mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte *Esomeprazol AbZ* während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Esomeprazol AbZ hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- sehr häufig (≥ 1/10)
- häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
- sehr selten (< 1/10.000)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme
Selten: Hyponatriämie

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 Mediastinums

Selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Hamwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark 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: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C05

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

Wirkort und Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H⁺K⁺-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion hemmt.

Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90 % vermindert (gemessen am 5. Tag, 6–7 Stunden nach der Anwendung).

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.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Bei ca. 78 % der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen geheilt und bei 93 % nach 8 Wochen.

Eine einwöchige Behandlung mit 20 mg Esomeprazol 2-mal täglich und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90 % der Patienten zu einer erfolgreichen 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 Wirkstoffen erforderlich.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Ia, Ib, IIa

oder Ib 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 72 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.

Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an.

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

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen 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 *Staphylococcus* und *Campylobacter*, leicht erhöhen.

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

In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zu Placebo eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von *Ulcer ventriculi* und *duodeni* bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit *Ulcus* in der Vorgeschichte), die nicht-steroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistenten Pellets angewendet. Die In-vivo-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die 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 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

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

Metabolismus und Ausscheidung

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. 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.

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, einem so genannten „extensive metabolizer“ (schnellen Verstoffwechslers).

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. 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. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Ungefähr 2,9 ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „poor metabolizer“ (langsame Verstoffwechslers). 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. Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71–80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Patienten mit eingeschränkter Organfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe. 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.

Pädiatrische Patienten

Jugendliche 12 bis 18 Jahre:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem razeemischen Gemisch 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 Magensäure beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets im Kapselinhalt:
Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum (E 553b)
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Polysorbat 80 (E 433)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-
(1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Gelatine (E 441)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/Al-Folie und Trockenmittel-Film): 15, 30, 60 und 90 magensaftresistente Hartkapseln in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anwendung über eine Magensonde:

1. Öffnen Sie die Kapsel, geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft.
Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie die oben beschriebene Position bei.
5. Schütteln Sie die Spritze, und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5 – 10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um, und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
6. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten, und injizieren Sie sofort wieder 5 – 10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie

diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.

7. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5, um jegliche Reste/ Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Dr.-Georg-Spohn-Str. 7
89143 Blaubeuren

8. ZULASSUNGSNUMMERN

20 mg: 81158.00.00
40 mg: 81159.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

August 2010

012624-C859 – Esomeprazol AbZ magensaftresistente Hartkapseln – n

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

5

**Zusätzliche Angaben der Firma AbZ-Pharma GmbH zur Bioverfügbarkeit von
Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln**

Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Für *Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von *Esomeprazol* nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bzw. NEXIUM® mups 40 mg magensaftresistente Tabletten im nüchternen Zustand:

	<i>Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat NEXIUM® mups 40 mg (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	1593,0 ± 434,89	1453,3 ± 313,91
t_{max} [h]	1,92 ± 0,52	1,73 ± 0,60
$AUC_0-\infty$ [h × ng/ml]	4032,5 ± 1475,90	4096,6 ± 1482,97

C_{max} : maximale Plasmakonzentration
 t_{max} : Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_0-\infty$: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von *Esomeprazol AbZ 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bezüglich C_{max} und $AUC_0-\infty$ dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

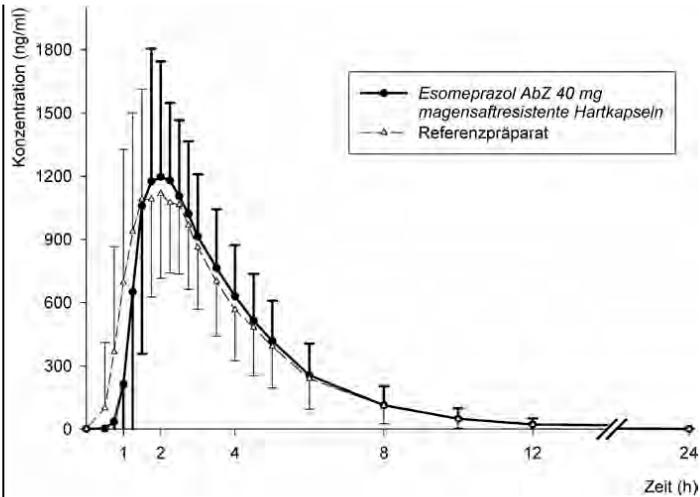


Abb. 1:
Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von *Esomeprazol* nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol AbZ 40 mg* bzw. 1 Tablette NEXIUM® mups 40 mg (Nüchternzustand).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

012624-C859 – Esomeprazol AbZ magensaftresistente Hartkapseln – n

CT Arzneimittel

Esomeprazol-CT 20 mg/40 mg Hartkapseln

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Esomeprazol-CT 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol-CT 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

20 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

40 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil:

20 mg: 28,46 mg – 32,56 mg Sucrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.

40 mg: 56,93 mg – 65,11 mg Sucrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Hartkapsel

20 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind hellrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

40 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind dunkelrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol-CT ist angezeigt bei:

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

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

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

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

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

- Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden
- Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren**Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom**

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sollen unzerkaut und unzerstoßen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und die Pellets 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 pelletshaltige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, so dass keine Rückstände im Glas bleiben, und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkratzt oder zerkleinert werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, ist es möglich, die Kapseln zu öffnen, die Pellets in kohlenstoffreies Wasser zu geben und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird (siehe Abschnitt 6.6).

Erwachsene und 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, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi oder duodeni zu entwickeln, wird die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Therapie nach Bedarf nicht empfohlen.

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

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

20 mg Esomeprazol-CT in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden: Die normale Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol. Die Behandlungsdauer beträgt 4–8 Wochen.

Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden: 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

40 mg 1-mal täglich für 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich Esomeprazol-CT 40 mg. 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 Tagesgesamtosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesgesamtosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol-CT sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis von 20 mg Esomeprazol-CT nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierten Benzimidazolone oder einen der 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 Melaena) und bei Verdacht

auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Ulcus ventriculi, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol-CT die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann. Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden.

Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie mit Esomeprazol durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol beachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Esomeprazol zur Beseitigung des Erregers *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie beachtet werden. Da Clarithromycin ein potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzyms ist, sollten auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen für Clarithromycin berücksichtigt werden, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

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).

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.

Spezielle Information über bestimmte Inhaltsstoffe

Esomeprazol-CT enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Wirkstoffen erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen, die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit Esomeprazol herabgesetzt sein.

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 (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 (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75–92 %. Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit 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 Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Wirkstoffe, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, 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.

Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasma-Spiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. 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.

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).

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

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

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Wirkstoffe

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 von Omeprazol um 280 %.

Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert

ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. In tierexperimentellen Studien mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte Esomeprazol-CT während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Esomeprazol-CT hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- sehr häufig (≥1/10)
- häufig (≥1/100 bis <1/10)
- gelegentlich (≥1/1000 bis <1/100)
- selten (≥1/10 000 bis <1/1000)
- sehr selten (<1/10 000)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Seiten: Leukopenie, Thrombozytopenie
 Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Seiten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme
 Seiten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlaflosigkeit
 Seiten: Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen
 Sehr selten: Aggressivität, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen
 Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit
 Seiten: Geschmacksveränderungen

Augenerkrankungen

Seiten: Verschwommensehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Seiten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
 Gelegentlich: Mundtrockenheit
 Seiten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
 Seiten: 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
 Seiten: Haarausfall, Photosensibilität
 Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Seiten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
 Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Seiten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaprotein gebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
 ATC-Code: A02B C05

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

Wirkort und Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H⁺K⁺-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion hemmt.

Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90% vermindert (gemessen am 5. Tag, 6–7 Stunden nach der Anwendung). 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.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Bei ca. 78% der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen geheilt und bei 93% nach 8 Wochen.

Eine einwöchige Behandlung mit 20 mg Esomeprazol 2-mal täglich und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90% der Patienten zu einer erfolgreichen 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 Wirkstoffen 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)

August 2010

012600-C859 – Esomeprazol-CT 20 mg/40 mg Hartkapseln – n

3

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 72 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.

Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an.

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

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen 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*, leicht erhöhen.

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

In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zu Placebo eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit Ulcus in der Vorgeschichte), die nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Esomeprazol ist säurestabil und wird oral in Form von magensäurestabilen 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 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

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

Metabolismus und Ausscheidung

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. 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.

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. 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. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Ungefähr 2,9 ± 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. Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71–80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Patienten mit eingeschränkter Organfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe. 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.

Pädiatrische Patienten

Jugendliche 12 bis 18 Jahre:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem razemischen Gemisch 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 Magensäure beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets im Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)

012600-C859 – Esomeprazol-CT 20 mg/40 mg Hartkapseln – n

CT Arzneimittel

Esomeprazol-CT 20 mg/40 mg Hartkapseln

Povidon
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum (E 553b)
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Polysorbat 80 (E 433)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-
(1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine (E 441)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliesterpackung (Al/Al-Folie und Trockenmittel-Film): 15, 30, 60 und 90 magensafresistente Hartkapseln in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabung

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

Anwendung über eine Magensonde:

1. Öffnen Sie die Kapsel, geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft.

Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.

2. Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie die oben beschriebene Position bei.
5. Schütteln Sie die Spritze, und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5–10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um, und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
6. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten, und injizieren Sie sofort wieder 5–10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.
7. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5, um jegliche Reste/

Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

7. Inhaber der Zulassung

CT Arzneimittel GmbH
Lengeder Str. 42a, 13407 Berlin
Telefon: 0 30/40 90 08-0
Telefax: 0 30/40 90 08-21
info@ct-arzneimittel.de

8. Zulassungsnummern

20 mg: 81156.00.00
40 mg: 81157.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. August 2010

10. Stand der Information

August 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

August 2010

012600-C859 – Esomeprazol-CT 20 mg/40 mg Hartkapseln – n

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

5

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol-ratiopharm® 20 mg magensaftresistente Hartkapseln
Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

20 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

40 mg: Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).

Sonstiger Bestandteil:

20 mg: 28,46 mg – 32,56 mg Sucrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.

40 mg: 56,93 mg – 65,11 mg Sucrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Hartkapsel

20 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind hellrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

40 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind dunkelrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol-ratiopharm® ist angezeigt bei:

Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

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

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

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

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

- Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden
- Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndrom

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln sollen unzerkaut und unzerstoßen mit Flüssigkeit eingenommen werden. Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und die Pellets 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 pelletshaltige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, so dass keine Rückstände im Glas bleiben, und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

Für Patienten, die nicht schlucken können, ist es möglich, die Kapseln zu öffnen, die Pellets in kohlenstoffreies Wasser zu geben und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird (siehe Abschnitt 6.6).

Erwachsene und 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, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi oder duodeni zu entwickeln, wird die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Therapie nach Bedarf nicht empfohlen.

Erwachsene

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

- Heilung des *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcus duodeni und

- Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit *Helicobacter-pylori*-assoziierten Ulcera

20 mg *Esomeprazol-ratiopharm®* in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich.

Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen

Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden. Die normale Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol. Die Behandlungsdauer beträgt 4 – 8 Wochen.

Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden: 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.

Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren

40 mg 1-mal täglich für 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren.

Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 2-mal täglich *Esomeprazol-ratiopharm®* 40 mg. 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 Tagesgesamtosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesgesamtosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol-ratiopharm® sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis von 20 mg *Esomeprazol-ratiopharm®* nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierten Benzimidazolone oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Alarmzeichen auftreten (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-ratiopharm®** die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie mit Esomeprazol durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol beachtet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Esomeprazol zur Beseitigung des Erregers *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie beachtet 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.

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).

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.

Spezielle Information über bestimmte Inhaltsstoffe

Esomeprazol-ratiopharm® enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Wirkstoffen erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen, die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit Esomeprazol herabgesetzt sein.

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 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 %. 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 Esomeprazol hat keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Wirkstoffe, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

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

werden kann. Dies sollte insbesondere dann beachtet werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 130%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. 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 Cumarininderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32%igen Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit (t_{1/2}) um 31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen 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).

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

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

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Wirkstoffe

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 von Omeprazol um 280 %.

Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert

ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. In tierexperimentellen Studien mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte *Esomeprazol-ratiopharm*® während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Esomeprazol-ratiopharm® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- sehr häufig (≥ 1/10)
- häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)
- selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)
- sehr selten (< 1/10000)
- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie
Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme
Selten: Hyponatriämie

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 Mediastinums

Selten: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen
Gelegentlich: Mundtrockenheit
Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme
Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Selten: Haarausfall, Photosensibilität
Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten: interstiitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark 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: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C05
Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die pharmakodynamische Aktivität von S- und R-Omeprazol an der Protonenpumpe ist aufgrund des Wirkungsmechanismus gleich.

Wirkort und Wirkmechanismus

Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Canaliculi der Parietalzelle konzentriert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H⁺K⁺-ATPase – die Protonenpumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion hemmt.

Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90% vermindert (gemessen am 5. Tag, 6–7 Stunden nach der Anwendung).

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.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Bei ca. 78% der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen geheilt und bei 93% nach 8 Wochen.

Eine einwöchige Behandlung mit 20 mg Esomeprazol 2-mal täglich und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90% der Patienten zu einer erfolgreichen 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 Wirkstoffen 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 72 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.

Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an.

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

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen 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*, leicht erhöhen.

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

In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zu Placebo eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von *Ulcera ventriculi* und *duodeni* bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit *Ulcus* in der Vorgeschichte), die nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistenten Pellets angewendet. Die *in-vivo*-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die 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 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

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

Metabolismus und Ausscheidung

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. 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.

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. 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. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Ungefähr 2,9 ± 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. Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71–80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Patienten mit eingeschränkter Organfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe. 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.

Pädiatrische Patienten

Jugendliche 12 bis 18 Jahre:

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem *razemischen Gemisch* 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 Magensäure beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets im Kapselinhalt:
Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum (E 553b)
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Polysorbat 80 (E 433)
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-
(1 : 1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)

Kapselhülle:
Gelatine (E 441)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Temperaturbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/Al-Folie und Trockenmittel-Film): 15, 30, 60 und 90 magensaftresistente Hartkapseln in einer Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Anwendung über eine Magensonde:

1. Öffnen Sie die Kapsel, geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft.
Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie die oben beschriebene Position bei.
5. Schütteln Sie die Spritze, und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5–10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um, und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
6. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten, und injizieren Sie sofort wieder 5–10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie

diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist.

7. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5, um jegliche Reste/ Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGNUMMERN

20 mg: 81154.00.00
40 mg: 81155.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
6. August 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2010

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

August 2010

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin

**Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von
Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln**

Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Für *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Esomeprazol nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bzw. NEXIUM® mups 40 mg magensaftresistente Tabletten im nüchternen Zustand:

	<i>Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat NEXIUM® mups 40 mg (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	1593,0 ± 434,89	1453,3 ± 313,91
t _{max} [h]	1,92 ± 0,52	1,73 ± 0,60
AUC _t [h × ng/ml]	4032,5 ± 1475,90	4096,6 ± 1482,97

C_{max}: maximale Plasmakonzentration
t_{max}: Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
AUC_t: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW: Mittelwert
SD: Standardabweichung

Siehe Abbildung 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen von *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln* bezüglich C_{max} und AUC_t dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

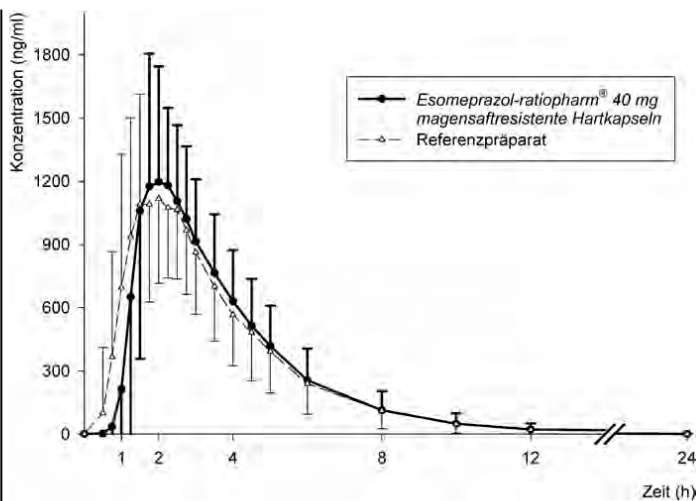


Abb. 1:
Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Esomeprazol nach Mehrfachgabe von 1 Kapsel *Esomeprazol-ratiopharm® 40 mg* bzw. 1 Tablette NEXIUM® mups 40 mg (Nüchternzustand).



Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

<p>1. Bezeichnung des Arzneimittels Esomeprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Hartkapseln Esomeprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln</p> <p>2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung <i>Esomeprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält enthält: 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).</p> <p><i>Esomeprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> Jede magensaftresistente Hartkapsel enthält enthält: 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium 1 H₂O).</p> <p>Sonstiger Bestandteil: <i>Esomeprazol TAD® 20 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> 28,46 mg – 32,56 mg Sacrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.</p> <p><i>Esomeprazol TAD® 40 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> 56,93 mg – 65,11 mg Sacrose pro magensaftresistenter Hartkapsel.</p> <p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1.</p> <p>3. Darreichungsform Magensaftresistente Hartkapsel</p> <p>- 20 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind hellrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.</p> <p>- 40 mg: Der Kapselboden und die Kapselkappe sind dunkelrosa gefärbt, und die Kapseln enthalten weiße bis cremeweiße Pellets.</p> <p>4. Klinische Angaben 4.1 Anwendungsgebiete Esomeprazol TAD ist angezeigt bei:</p> <p>Gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)</p> <ul style="list-style-type: none">- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis- Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheilter Ösophagitis- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) <p>Eradikation des <i>Helicobacter pylori</i> in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und</p> <ul style="list-style-type: none">- Heilung des <i>Helicobacter-pylori</i>-assoziierten Ulcus duodeni und	<p>- Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit <i>Helicobacter-pylori</i>-assoziierten Ulcera</p> <p>Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen</p> <ul style="list-style-type: none">- 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 <p>Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren</p> <p>Behandlung des Zollinger-Ellison-Syndroms</p> <p>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung Die Kapseln sollen unzerkaut und unzerstoßen mit Flüssigkeit eingenommen werden.</p> <p>Für Patienten mit Schluckbeschwerden können die Kapseln auch geöffnet und 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 pelletshaltige Flüssigkeit soll sofort, oder aber innerhalb von 30 Minuten getrunken werden. Das Glas wird erneut halb mit Wasser gefüllt, umgeschwenkt, so dass keine Rückstände im Glas bleiben, und dann ausgetrunken. Die Pellets dürfen nicht zerkaut oder zerkleinert werden.</p> <p>Für Patienten, die nicht schlucken können, ist es möglich, die Kapseln zu öffnen, die Pellets in kohlenstofffreies Wasser zu geben und über eine Magensonde anzuwenden. Es ist wichtig, dass die Eignung der ausgewählten Spritze und Sonde vor Anwendung sorgfältig geprüft wird (siehe Abschnitt 6.6).</p> <p>Erwachsene und 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.</p> <p>Langzeitbehandlung zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit geheimer Ösophagitis 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.</p>	<p>Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol bei Patienten ohne Ösophagitis. Reicht eine 4-wöchige Behandlungsperiode nicht aus, sind weitergehende Untersuchungen notwendig. Sobald Beschwerdefreiheit erreicht ist, kann die weitere Kontrolle der Symptome mit 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol erreicht werden. Bei Erwachsenen kann eine Bedarfstherapie erfolgen. Hierfür werden bei Bedarf 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich eingenommen. Bei Patienten, die mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) behandelt werden und bei denen das Risiko besteht, Ulcera ventriculi oder duodeni zu entwickeln, wird die weitere Kontrolle der Symptome mit einer Therapie nach Bedarf nicht empfohlen.</p> <p>Erwachsene Eradikation des <i>Helicobacter pylori</i> in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikabehandlung und</p> <ul style="list-style-type: none">- Heilung des <i>Helicobacter-pylori</i>-assoziierten Ulcus duodeni und- Rezidivprophylaxe des peptischen Ulcus bei Patienten mit <i>Helicobacter-pylori</i>-assoziierten Ulcera <p>20 mg Esomeprazol TAD in Kombination mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin über 7 Tage jeweils 2-mal täglich.</p> <p>Patienten, die einer kontinuierlichen Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) bedürfen Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika verursacht werden: Die normale Dosis beträgt 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol. Die Behandlungsdauer beträgt 4 - 8 Wochen.</p> <p>Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika bei Risikopatienten verursacht werden: 1-mal täglich 20 mg Esomeprazol.</p> <p>Langzeitbehandlung nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren 40 mg 1-mal täglich für 4 Wochen nach intravenös induzierter Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magengeschwüren.</p> <p>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</p>
---	--	---

Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

Mehrheit der Patienten mit einer Tagesgesamt-dosis zwischen 80 mg und 160 mg Esomeprazol ausreichend kontrolliert werden. Bei einer Tagesgesamt-dosis von mehr als 80 mg sollte die Dosis in zwei Einzelgaben aufgeteilt werden.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol TAD sollte bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine Daten für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren vorliegen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis von 20 mg Esomeprazol TAD nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierten Benzimidazolonen oder einen der 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 TAD die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

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

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

die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn Esomeprazol zur 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.

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).

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.

Spezielle Information über bestimmte Inhaltsstoffe

Esomeprazol TAD enthält Sucrose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Der während einer Behandlung mit Esomeprazol verminderte Säuregrad im Magen kann die Resorption von Wirkstoffen erhöhen oder herabsetzen, wenn der Resorptionsmechanismus durch den Säuregrad des Magensaftes beeinflusst wird. Wie bei anderen, die Säuresekretion hemmenden Arzneimitteln oder Antazida kann die Aufnahme von Ketoconazol und Itraconazol während einer Behandlung mit Esomeprazol herabgesetzt sein.

Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Inter-

aktionen 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%. 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 Esomeprazol hat keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Wirkstoffe, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das



Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

<p>Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, 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.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC um 41 %.</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Es konnte gezeigt werden, dass Esomeprazol keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.</p> <p>In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, sind keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt worden.</p>	<p><u>Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Wirkstoffe</u></p> <p>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).</p> <p>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 von Omeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.</p> <p>4.6 Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Die klinischen Daten zur Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über eine größere Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierter Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. In tierexperimentellen Studien mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.</p> <p>Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht, und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte Esomeprazol TAD während der Stillzeit nicht angewendet werden.</p> <p>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>Esomeprazol TAD hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p>Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.</p> <p>Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">- sehr häufig (≥ 1/10)	<ul style="list-style-type: none">- häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)- gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)- selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1000)- sehr selten (< 1/10 000)- nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). <p><u>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u></p> <p>Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie</p> <p><u>Erkrankungen des Immunsystems</u></p> <p>Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock</p> <p><u>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u></p> <p>Gelegentlich: periphere Ödeme Selten: Hyponatriämie</p> <p><u>Psychiatrische Erkrankungen</u></p> <p>Gelegentlich: Schlaflosigkeit Selten: Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen Sehr selten: Aggressivität, Halluzinationen</p> <p><u>Erkrankungen des Nervensystems</u></p> <p>Häufig: Kopfschmerzen Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit Selten: Geschmacksveränderungen</p> <p><u>Augenerkrankungen</u></p> <p>Selten: Verschwommensehen</p> <p><u>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth</u></p> <p>Gelegentlich: Vertigo</p> <p><u>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u></p> <p>Selten: Bronchospasmus</p> <p><u>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u></p> <p>Häufig: Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen Gelegentlich: Mundtrockenheit Selten: Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose</p> <p><u>Leber- und Gallenerkrankungen</u></p> <p>Gelegentlich: erhöhte Leberenzyme Selten: Hepatitis mit und ohne Gelbsucht Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung</p> <p><u>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</u></p> <p>Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria Selten: Haarausfall, Photosensibilität Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale</p>
---	--	--

Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

<p>Nekrolyse (TEN)</p>		<p>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.</p>
<p><u><i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i></u></p>	<p>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).</p>	<p><u><i>Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen</i></u></p>
<p>Selten: Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen Sehr selten: Muskelschwäche</p>	<p>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 %.</p>	<p>Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Bei einigen Patienten ist während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen (Enterochromaffin-ähnlichen Zellen) beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Wirkstoffen wurden vereinzelt Drüsenzysten beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säuresekretion; sie sind gutartig und scheinen reversibel zu sein.</p>
<p><u><i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i></u></p>	<p>Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis gezeigt werden.</p>	<p>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 <i>Salmonellen</i> und <i>Campylobacter</i>, leicht erhöhen.</p>
<p><u><i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i></u></p>	<p><u><i>Therapeutische Wirkung der Säurehemmung</i></u></p>	<p>In zwei Studien mit Ranitidin als aktiver Vergleichssubstanz zeigte Esomeprazol eine bessere Wirkung bezüglich der Heilung von <i>Ulcera ventriculi</i> bei Patienten, die nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden. In zwei Studien zeigte Esomeprazol im Vergleich zu Placebo eine bessere Wirkung bezüglich der Prophylaxe von <i>Ulcera ventriculi</i> und <i>duodeni</i> bei Patienten (> 60 Jahre und/oder mit <i>Ulcus</i> in der Vorgeschichte), die nichtsteroidale Antiphlogistika (einschließlich COX-2-selektiver NSAR) anwenden.</p>
<p>Sehr selten: Gynäkomastie</p>	<p>Bei ca. 78 % der Patienten wird eine Refluxösophagitis durch 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen geheilt und bei 93 % nach 8 Wochen.</p>	<p>5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften <u><i>Resorption und Verteilung</i></u></p>
<p><u><i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i></u></p>	<p>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 <i>Helicobacter pylori</i>.</p>	<p>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 %. Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady</p>
<p>Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen</p>	<p>Nach der einwöchigen Eradikationstherapie ist bei unkomplizierten Zwölffingerdarmgeschwüren für eine wirksame Heilung des Geschwürs und zur Symptombeseitigung keine weitere Monotherapie mit sekretionshemmenden Wirkstoffen erforderlich.</p>	<p>In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magen-<i>geschwürblutungen</i>, 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</p>
<p>4.9 Überdosierung</p>	<p>5. Pharmakologische Eigenschaften</p>	<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p>
<p>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.</p>	<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer ATC-Code: A02B C05</p>	<p>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.</p>
<p>5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften</p>	<p><u><i>Wirkort und Wirkmechanismus</i></u></p>	<p><u><i>Wirkungen auf die Säuresekretion im Magen</i></u></p>
<p>Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer ATC-Code: A02B C05</p>	<p>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.</p>	<p>Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb</p>

Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %. Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

Metabolismus und Ausscheidung

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Stoffwechsellage von Esomeprazol erfolgt durch das polymorphe CYP2C19, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil wird durch eine andere spezifische Isoform, nämlich CYP3A4, verstoffwechselt, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, 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 Plasmaleliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter 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 Firstpass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung. Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Besondere Patientengruppen

Ungefähr 2,9 ± 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 haupt-

sächlich 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.

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

Nach einer Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Patienten mit eingeschränkter Organfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe.

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.

Pädiatrische Patienten

Jugendliche 12 bis 18 Jahre:
Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration (t_{max}) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Brückenstudien haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität

bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, keine Hinweise auf besondere Gefahren für den Menschen ergeben. In Studien zur Kanzerogenität an Ratten mit dem razemischen Gemisch 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 Magensäure beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Pellets im Kapselinhalt:

Zucker-Stärke-Pellets (Sucrose und Maisstärke)
Povidon
Natriumdodecylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol
Talkum (E553b)
Schweres, basisches Magnesiumcarbonat
Polysorbat 80
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30% (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Gelatine (E441)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung / HDPE-Flasche: 18 Monate
HDPE-Flasche: Nach dem ersten Öffnen muss das Arzneimittel innerhalb von 3 Monaten aufgebraucht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Blisterpackung:

In der Originalverpackung (Blister) aufbewahren, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

HDPE-Flasche:

Das Behältnis fest verschlossen halten, um das Arzneimittel vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Al/Al-Folie und Trockenmittel-Film): 15, 30, 60 und 90 magensaftresistente Hartkapseln in einer Falttschachtel.



Esomeprazol TAD® 20 mg/- 40 mg magensaftresistente Hartkapseln

<p>HDPE-Flasche, PP-Verschluss mit Trockenmittel: 98 magensaftresistente Hartkapseln und eine Kapsel mit Trockenmittel in einer Faltschachtel. Die Kapsel mit Trockenmittel, die sich in der Flasche befindet, darf nicht eingenommen werden.</p>	<p>9. Datum der Erteilung der Zulassung / Verlängerung der Zulassung 06.08.2010</p>
<p>6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.</p>	<p>10. Stand der Information August 2010</p>
<p>Anwendung über eine Magensonde: 1. Öffnen Sie die Kapsel, geben Sie die Pellets in eine geeignete Spritze, und füllen Sie diese mit ungefähr 25 ml Wasser und ungefähr 5 ml Luft. Für manche Sonden kann die Auflösung in 50 ml Wasser notwendig sein, um ein Verstopfen der Sonde durch die Pellets zu verhindern. 2. Schütteln Sie die Spritze sofort, um die Pellets gleichmäßig in der Suspension zu verteilen. 3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist. 4. Setzen Sie die Spritze auf die Sonde, und behalten Sie die oben beschriebene Position bei. 5. Schütteln Sie die Spritze, und halten Sie diese dann mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5 - 10 ml in die Sonde. Drehen Sie die Spritze danach um, und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern). 6. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach unten, und injizieren Sie sofort wieder 5 - 10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diesen Vorgang, bis die Spritze geleert ist. 7. Wenn nötig, füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie Schritt 5, um jegliche Reste/Ablagerungen in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser benötigt.</p>	<p>11. Verkaufsbegrenzung Verschreibungspflichtig</p>
<p>7. Inhaber der Zulassung TAD Pharma GmbH Heinz-Lohmann-Straße 5 27472 Cuxhaven</p>	
<p>8. Zulassungsnummern <i>Esomeprazol TAD 20 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> 81152.00.00 <i>Esomeprazol TAD 40 mg magensaftresistente Hartkapseln:</i> 81153.00.00</p>	



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Gemeinsamer Bundesausschuss, Postfach 12 06 06, 10596 Berlin

An die
Stellungnahmeberechtigten
nach § 35 Abs. 2 SGB V

gemäß § 91 SGB V
Unterausschuss
"Arzneimittel"

Besuchsadresse:
Wegelystraße 8
10623 Berlin

Ansprechpartner/in:
Dr. Nina Mahnecke
Abteilung Arzneimittel

Telefon:
030 275838216

Telefax:
030 275838205

E-Mail:
festbetragsgruppen@g-ba.de

Internet:
www.g-ba.de

Unser Zeichen:
NM/2010-08/PPf

Datum:
9. Februar 2011

Mündliche Anhörung gemäß § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V zur Aktualisierung von Festbetragsgruppen der Stufe 2

Sehr geehrte Damen und Herren,

der Unterausschuss „Arzneimittel“ ist der Auffassung, dass zu der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IX bezüglich der folgenden Festbetragsgruppe der Stufe 2,

- Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1
(Eingruppierung Wirkstoff/Salz)

die nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V vorgesehene mündliche Anhörung **nicht** durchzuführen ist, da nach 4. Kapitel § 13 Abs. 3 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses als ein und derselbe Wirkstoff grundsätzlich u. a. verschiedene Salze gelten.

Darüber hinaus ist im schriftlichen Stellungnahmeverfahren (Stellungnahmefrist 14. Januar 2011) keine Stellungnahme zur therapeutischen Verbesserung eingegangen und dem Gemeinsamen Bundesausschuss auch kein gültiges Wirkstoffpatent (Basispatent) vorgelegt worden, anhand dessen überprüft werden kann, ob die tatbestandlichen Voraussetzungen des gesetzlichen Ausnahmetatbestandes erfüllt sind. Es wird daher angenommen, dass es sich bei dem Wirkstoff/Salz „Esomeprazol hemimagnesium-1-Wasser“ um eine generische Zulassung nach § 24b Abs. 2 AMG handelt.

Eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V ersetzt nicht die nach § 35 Abs. 2 SGB V abzugebende Stellungnahme und dient in erster Linie zum Vortragen von Gesichtspunkten der Festbetragsgruppenbildung, die sich zeitlich nach Abschluss des schriftlichen

Der Gemeinsame Bundesausschuss ist eine juristische Person des öffentlichen Rechts nach § 91 SGB V. Er wird gebildet von:
Deutsche Krankenhausgesellschaft, Berlin · GKV Spitzenverband, Berlin ·
Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin · Kassenzahnärztliche Bundesvereinigung, Köln

Stellungnahmeverfahrens ergeben haben, wie z. B. neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen. Eine mündliche Anhörung nach § 35 Abs. 1b S. 7 SGB V dient dazu, zu medizinischen und pharmakologischen Gesichtspunkten mündlich Stellung zu nehmen, die aus Ihrer Sicht für die Feststellung einer therapeutischen Verbesserung zu Ihrem o. g. einzugruppierenden patentgeschützten Wirkstoff gemäß § 35 Abs. 1b SGB V relevant sind. Die Ausnahmeregelungen in § 35 Abs. 1 S. 3 HS. 2 und Abs. 1a S. 2 und 3 SGB V setzen voraus, dass für den Wirkstoff des betreffenden Arzneimittels ein gültiges Wirkstoffpatent besteht. Ein Wirkstoffpatent (Basispatent) schließt z. B. Modifikationen und Erzeugnisformen ein. Die Ermittlung der Vergleichsgröße ist nicht Gegenstand der mündlichen Anhörung.

Ein begründeter Widerspruch gegen dieses Vorgehen ist bis zum **17. Februar 2011** an folgende Adresse zu richten:

Gemeinsamer Bundesausschuss
Unterausschuss „Arzneimittel“
Wegelystraße 8
10623 Berlin
festbetragsgruppen@g-ba.de

Bitte fügen Sie ggf. dem Widerspruch relevante Literatur sowie ein Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis sowohl in Papier- als auch in elektronischer Form (z. B. per E-Mail oder per CD/DVD) als Word-Datei bzw. die Literatur als PDF-Datei hinzu.

Mit freundlichen Grüßen



i. A. Dr. Nina Mahnecke
Referentin

2 Übersicht der eingegangenen Stellungnahmen

Stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

Nicht-stellungnahmeberechtigte Organisationen	Datum des Posteingangs
Es sind keine Stellungnahmen Nicht-Stellungnahmeberechtigter eingegangen.	entfällt

3 Auswertung der Stellungnahmen

3.1 Methodisches Vorgehen bei der Bewertung der Stellungnahmen

Entfällt.

3.2 Würdigung der Stellungnahmen

Entfällt.

3.3 Fazit

Der Unterausschuss „Arzneimittel“ kommt zu dem Schluss, dass die vorgeschlagene Aktualisierung der Festbetragsgruppe „Protonenpumpenhemmer, Gruppe 1“ in Stufe 2 sachgerecht ist und den Vorgaben des § 35 Abs. 1 SGB V entspricht.