

Datum: 23.10.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-121019-23698-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Esomeprazol - hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: SE/H/PSUR/0007/002) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Esomeprazol- hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Aufgrund der begrenzten Erfahrung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei der Behandlung solcher Patienten Vorsicht geboten (Siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion soll eine tägliche Maximaldosis von 20 mg nicht überschritten werden (Siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.



[...]

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Esomeprazol, substituierte Benzimidazole oder einen der sonstigen Bestandteile. Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von beunruhigenden Symptomen (z.B. deutlichem unbeabsichtigten Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Blutstuhl) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür soll eine bösartige Krankheit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit <Produkt> Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

Patienten mit Langzeitbehandlung (speziell solche, die länger als ein Jahr lang behandelt werden) sollen in regelmäßigen Abständen untersucht werden.

Patienten, die <Produkt> bei Bedarf nehmen, sind darauf hinzuweisen, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sich ihre Symptome ändern. Bei Verschreibung von Esomeprazol bei Bedarf sind die Auswirkungen von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln aufgrund fluktuierender Plasmakonzentrationen von Esomeprazol zu bedenken. Siehe Abschnitt 4.5.

Bei der Verschreibung von Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sind mögliche Wechselwirkungen mit allen Komponenten der Tripeltherapie zu bedenken. Clarithromycin ist ein wirksamer Hemmer von CYP3A4, und es sind daher bei Anwendung der Tripeltherapie bei Patienten, welche laufend andere Arzneimittel, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Cisaprid, die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen von Clarithromycin zu bedenken.

<Diese Arzneispezialität enthält Saccharose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen einer Fructoseintoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.>*

Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z. B. *Salmonella* oder *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1), führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich angesehen wird, wird eine sorgfältige klinische Überwachung in Kombination mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit der Gabe von 100 mg Ritonavir empfohlen; es sollen nicht mehr als 20 mg Esomeprazol angewendet werden.

Esomeprazol, kann so wie alle säureblockierenden Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin), aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie, verringern. Darauf muss bei Patienten mit geringen Vitamin B12-Speichern oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin B12 Resorption während einer Langzeitbehandlung geachtet werden.





Esomeprazol ist ein CYP2C19 Inhibitor. Bei Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Esomeprazol muss auf eine mögliche Wechselwirkung mit Arzneispezialitäten, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, geachtet werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Omeprazol festgestellt (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unsicher. Als Vorsichtsmaßnahme soll eine gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden werden.

Bei Patienten die mit Protonenpumpenhemmern (PPIs), wie Esomeprazol, für mindestens 3 Monate, in den meisten Fällen aber für 1 Jahr behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikulärer Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der Behandlung mit einem PPI.

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs mit Digoxin oder Arzneimitteln, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), einnehmen, soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen, überwiegend bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren, leicht erhöhen.

Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

Interferenz mit Laboruntersuchungen

Ein erhöhter CgA-Spiegel könnte die Untersuchung auf neuroendokrine Tumore beeinträchtigen. Um diese Beeinträchtigung zu vermeiden, soll die Behandlung mit Esomeprazol vorübergehend für mindestens 5 Tage vor der Bestimmung von CgA unterbrochen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Substanzen

Arzneimittel mit pH abhängiger Resorption

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren kann die Resorption von Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption im Magen verringern oder erhöhen. So wie mit anderen Arzneimitteln die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib verringert werden während, die Resorption von Arzneimitteln wie Digoxin erhöht wird. Die gleichzeitige Behandlung von gesunden Probanden mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden). Die Toxizität von Digoxin wurde selten gemeldet. Vorsicht ist jedoch geboten während der Behandlung von



älteren Patienten mit höheren Esomeprazol-Dosen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Digoxin soll dann verstärkt werden.

Es wurde berichtet, dass **Omeprazol mit einigen Proteasehemmern** interagiert. Die klinische Bedeutung und der Mechanismus dieser berichteten Wechselwirkungen sind nicht immer bekannt. Der erhöhte pH im Magen während der Behandlung mit Omeprazol kann die Resorption der Proteasehemmer verändern. Andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen laufen über eine Hemmung des Enzyms 'CYP2C19'. Wurden **Atazanavir** und **Nelfinavir** zusammen mit Omeprazol verabreicht, kam es zu verminderten Serumspiegeln. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Omeprazol (40 mg täglich) mit Atazanavir (300 mg)/Ritonavir (100 mg) kam es bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Reduktion der Atazanavir Aufnahme (ungefähr 75% Abfall in AUC (Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve), C_{max} und C_{min}). Eine Erhöhung der Atazanavir Dosis auf 400 mg führte nicht zu einer Kompensation der durch Omeprazol verringerten Atazanavir Aufnahme. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg qd) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer um ca. 30% verringerten Aufnahme von Atazanavir im Vergleich zu der Aufnahme, die mit Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg qd ohne Omeprazol 20 mg qd beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg qd) verringerte die mittlere Nelfinavir AUC, C_{max} und C_{min} um 36–39 % und die mittlere AUC, C_{max} und C_{min} des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92%. Für **Saquinavir** (zusammen mit Ritonavir) wurden während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg qd) erhöhte Serumspiegel (80-100%) berichtet.

Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg qd hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Darunavir (zusammen mit Ritonavir) und Amprenavir (zusammen mit Ritonavir). Die Behandlung mit Esomeprazol 20 mg qd hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Amprenavir (zusammen mit und ohne Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg qd hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Lopinavir (zusammen mit Ritonavir).

Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die **gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen** und die **gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert**.

Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, das Enzym, von welchem Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Bei der Kombination von Esomeprazol mit Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, wie **Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin** etc., kann daher die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht sein, und eine Dosisreduktion erforderlich sein. Das ist vor allem bei der Verschreibung von Esomeprazol bei einer bedarfsorientierten Anwendung zu bedenken. Die gleichzeitige Verabreichung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer 45%-igen Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrates Diazepam. Gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol führte zu einem 13%-igen Anstieg des Trough-Plasmaspiegels von Phenytoin bei epileptischen Patienten. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen von Phenytoin zu überwachen, wenn die Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder abgesetzt wird. Omeprazol (40 mg 1mal täglich) führte zu einer Erhöhung der Werte für C_{max} und AUC_τ von Voriconazol (einem CYP2C19 Substrat) um 15% bzw. 41%.



Die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei Patienten in einer klinischen Studie, die mit **Warfarin** behandelt wurden, zeigte, dass die Koagulationszeit innerhalb des akzeptierten Bereichs bleibt. Dennoch gab es nach der Zulassung Berichte von erhöhter INR (International Normalised Ratio) von klinischer Bedeutung bei gleichzeitiger Behandlung. Eine Überwachung wird zu Beginn und am Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Esomeprazol während einer Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten empfohlen.

Omeprazol sowie Esomeprazol sind Hemmer von CYP2C19. Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18% bzw. 26% und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.

Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg <Produkt> führte bei gesunden Probanden zu einer 32%-igen Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer 31%-igen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), aber zu keiner signifikanten Zunahme des Spitzen-Plasmaspiegels von **Cisaprid**. Das leicht verlängerte QTc-Intervall, das nach der Verabreichung von Cisaprid alleine beobachtet wurde, war bei Verabreichung von Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol nicht weiter verlängert (siehe auch Abschnitt 4.4).

Esomeprazol zeigte keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin.

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und entweder Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, konnten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt werden.

In einer klinischen Cross-over-Studie wurden **Clopidogrel** (300 mg Loadingdose gefolgt von 75 mg/Tag) alleine oder mit Omeprazol (80 mg mit dem selben Einnahmezeitpunkt wie Clopidogrel) über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht. Die Exposition gegenüber des aktiven Metaboliten von Clopidogrel war um 46% (Tag 1) bzw. 42% (Tag 5) reduziert, wenn Clopidogrel und Omeprazol gemeinsam verabreicht wurden. Die durchschnittliche Hemmung der Plättchenaggregation (IPA) war um 47% (24 Stunden) und 30% (Tag 5) vermindert, wenn Clopidogrel und Omeprazol gemeinsam verabreicht wurden. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass durch die Verabreichung von Clopidogrel und Omeprazol zu unterschiedlichen Zeitpunkten die Wechselwirkungen nicht vermieden werden konnten, die wahrscheinlich auf der Hemmung von CYP2C19 durch Omeprazol beruht. Beobachtungs- und klinische Studien lieferten nur inkonsistente Daten hinsichtlich der klinischen Implikationen dieser PK/PD Interaktionen, in Bezug auf schwere kardiovaskuläre Erkrankungen.

Unbekannter Mechanismus

Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wurde bei manchen Patienten über einen erhöhten Methotrexat-Spiegel berichtet. Bei hochdosierten **Methotrexat**-Verabreichungen sollte eine vorübergehende Esomeprazol-Beendigung in Betracht gezogen werden.





Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Esomeprazol wird über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Inhibitor **Clarithromycin** (500 mg zweimal täglich) führte zu einer Verdoppelung der Esomeprazol-Exposition (AUC). Die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und einem kombinierten Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4 kann mehr als eine Verdoppelung des Esomeprazol Spiegels bewirken. Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve, AUC_T , von Omeprazol wurde durch **Voriconazol**, einem Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4, um 280% erhöht. Eine Dosisanpassung von Esomeprazol ist in diesen Fällen normalerweise nicht nötig. Trotzdem muss eine Dosisanpassung bei der Langzeitbehandlung und bei der Behandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz in Betracht gezogen werden. Arzneimittel die bekanntlich CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskrautpräparate) können durch Steigerung des Esomeprazol Metabolismus zu einem verringerten Esomeprazol-Blutspiegel führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die klinischen Daten für die Anwendung von Esomeprazol bei schwangeren Frauen sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien über die Anwendung des Razemates, Omeprazol, bei einer größeren Anzahl von schwangeren Frauen weisen auf keine Missbildungen oder fötotoxische Wirkungen hin. Tierstudien mit Esomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der embryonalen/fötalen Entwicklung hin. Tierstudien mit dem entsprechenden Razemat weisen auf keine direkten oder indirekten gefährlichen Wirkungen hinsichtlich der Schwangerschaft, der Geburt oder der postnatalen Entwicklung hin. Bei der Verschreibung an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die menschliche Muttermilch gelangt. Es wurden keine Studien an stillenden Müttern durchgeführt. <Produkt> darf daher in der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Es wurden keine Auswirkungen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Laufe von klinischen Studien oder nach der Zulassung mit Esomeprazol erkannt oder vermutet. Es wurde dabei keine Dosisabhängigkeit festgestellt.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt gereiht: Sehr häufig ($>1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$); 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 wie z.B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Peripheres Ödem

Selten: Hyponatriämie

Sehr selten: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalcämie korrelieren

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Insomnie

Selten: Agitiertheit, Verwirrheitszustände, Depression

Sehr selten: Aggression, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Somnolenz

Selten: Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen:

Selten: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Abdominalschmerzen, Konstipation, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen

Gelegentlich: Mundtrockenheit

Selten: Stomatitis und gastrointestinale Candidiasis

Nicht bekannt: mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzyme

Selten: Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorher bestehender Leberkrankheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Exanthem, Urtikaria





Selten: Alopezie, Photosensitivität

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, Toxische Epidermale Nekrolyse (TEN)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Gelegentlich: Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule

Selten: Arthralgie, Myalgie

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:

Selten: Unwohlsein, verstärktes Schwitzen

4.9 Überdosierung

Es gibt sehr limitierte Erfahrung bis dato mit einer bewussten Überdosierung. Die Symptome, die in Zusammenhang mit 280 mg beschrieben wurden, sind gastrointestinale Symptome und Schwäche. Einzelne Dosen mit 80 mg Esomeprazol waren ohne Folgen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist stark an Plasmaprotein gebunden und ist daher nicht leicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung hat die Behandlung symptomatisch zu erfolgen und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollen ergriffen werden.

* nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine **Mindestanforderung** dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

