Esomeprazol Genericon 20 mg-magensaftresistente Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 20 mg Esomeprazol (als Esomeprazol Magnesium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 14,6 mg Saccharose und 30,3 mg Lactose pro Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Tablette.

Esomeprazol Genericon 20 mg-magensaftresistente Tablette

Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtablette, die auf einer Seite mit „20“ bedruckt und auf der anderen Seite glatt ist.

Esomeprazol Genericon 40 mg-magensaftresistente Tablette

Ziegelrote, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägten Kanten, die auf einer Seite mit „40“ bedruckt und auf der anderen Seite glatt ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Genericon magensaftresistente Tabletten sind indiziert:

bei Erwachsenen bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung der erosiven Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung
- Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD)

zur Eradikation von Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur

- Heilung von mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus duodeni
- Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus

bei Patienten, die eine NSAR-Langzeit-Therapie benötigen

- Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAR-Therapie
- zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAR-Therapie bei Risikopatienten

zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen

zur Behandlung des Zollinger Ellison Syndroms

Esomeprazol Genericon ist indiziert bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren:

bei Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung von erosiver Refluxösophagitis
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

In Kombination mit Antibiotika zur Heilung duodenaler Ulcera, bedingt durch Helicobacter pylori

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren

Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung erosiver Refluxösophagitis: 40 mg einmal täglich 4 Wochen lang.
  Eine zusätzliche Behandlungsdauer von 4 Wochen wird für Patienten empfohlen, die danach nicht geheilt sind oder anhaltende Symptome haben.
- Langzeitmanagement von Patienten mit geheilter Ösophagitis zur Verhinderung des Wiederauftretens der Erkrankung 20 mg einmal täglich.
- Symptomatische Behandlung von gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD):
  20 mg einmal täglich bei Patienten ohne Ösophagitis. Sollte eine Kontrolle der Symptome nach 4 Wochen nicht erreicht werden, ist der Patient einer weiteren Untersuchung zu unterziehen. Ist einmal Symptomfreiheit erreicht, kann eine folgende Symptomkontrolle durch die Anwendung von 20 mg einmal täglich erzielt werden. Bei Erwachsenen kann bei Bedarf eine Dosierung von 20 mg einmal täglich, wenn erforderlich, angewendet werden. Bei mit NSAR behandelten Patienten, bei denen ein Risiko für eine Entwicklung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni besteht, wird eine nachfolgende Symptomkontrolle durch eine Anwendung nur bei Bedarf nicht empfohlen.

Erwachsene

Zur Eradikation von Helicobacter pylori in Kombination mit einer geeigneten Antibiotikatherapie und zur

- Heilung von mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus duodeni und
- Vorbeugung des Wiederauftretens von peptischem Ulcus bei Patienten mit Helicobacter pylori verbundenem Ulcus:

Esomeprazol Genericon 20 mg mit 1 g Amoxicillin und 500 mg Clarithromycin, jeweils zweimal täglich 7 Tage lang.

Patienten, die eine NSAR-Langzeit-Therapie benötigen

- Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit NSAR-Therapie:
- Die übliche Dosis ist 20 mg einmal täglich. Die Behandlungsdauer beträgt 4-8 Wochen.
- Zur Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit NSAR-Therapie bei Risikopatienten: 20 mg einmal täglich.

Zur weiterführenden Behandlung, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen

40 mg einmal täglich über 4 Wochen, nach erfolgter i.v. Behandlung zum Schutz vor dem Wiederauftreten von peptischen Ulcus-Blutungen.

Behandlung von Zollinger Ellison Syndrom

Die empfohlene Anfangsdosierung ist Esomeprazol Genericon 40 mg zweimal täglich. Die Dosierung soll in weiterer Folge individuell angepasst, und die Behandlung fortgesetzt werden, so lange aus ärztlicher Sicht Bedarf besteht. Basierend auf den verfügbaren klinischen Daten kann die Mehrheit der Patienten mit einer Dosis von 80 mg bis 160 mg Esomeprazol zufriedenstellend behandelt werden. Bei einer Dosierung von mehr als 80 mg pro Tag soll die Dosis auf zwei Gaben täglich aufgeteilt werden.

Jugendliche ab 12 Jahren

Heilung duodenaler Ulcera bedingt durch Helicobacter pylori

Bei Anwendung einer geeigneten Kombinationstherapie sollten offizielle. nationale, regionale und lokale Richtlinien zur bakteriellen Resistenz, Dauer der Therapie (meist 7 Tage, manchmal bis zu 14 Tage) und zum geeigneten Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.

Die Behandlung ist durch einen Facharzt zu überwachen.

Dosierungsempfehlung:

Gewicht	Dosierung
30 – 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Genericon 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden alle gleichzeitig zweimal täglich für eine Woche verabreicht.
>40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Genericon 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden alle gleichzeitig zweimal täglich für eine Woche verabreicht.

Kinder unter 12 Jahren

Esomeprazol Genericon sollte nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden, da keine Daten vorliegen.

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.

Art der Anwendung

Die Tabletten sind im Ganzen mit Flüssigkeit zu schlucken. Die Tabletten dürfen nicht gekaut oder zerdrückt werden.

Für Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können die Tabletten auch in einem Glas, halb gefüllt, mit kohlensäurefreiem Wasser dispergiert werden. Andere Flüssigkeiten sollen nicht verwendet werden, da die magensaftresistente Hülle sich sonst auflösen könnte. Die Dispersion umrühren, bis die Tablette zerfallen ist, und die Flüssigkeit mit den Pellets sofort oder innerhalb von 30 Minuten trinken. Das Glas mit der Menge eines halben Glases Wasser spülen und trinken. Die Pellets dürfen weder gekaut noch zerdrückt werden. Für Patienten, die nicht schlucken können, können die Tabletten in kohlensäurefreiem Wasser dispergiert und durch eine Magensonde verabreicht werden. Es ist wichtig zu prüfen, ob die ausgewählte Spritze und Sonde geeignet sind. Für die Vorbereitung und Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, substituierte Benzimidazole oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Esomeprazol darf nicht 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 Esomeprazol Genericon Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.
Patienten mit Langzeitbehandlung (speziell solche, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten in regelmäßigen Abständen untersucht werden.
Patienten, die Esomeprazol Genericon 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 Verschreibung von Esomeprazol zur Eradikation von Helicobacter pylori sind mögliche Wechselwirkungen mit allen Komponenten der Tripeltherapie zu bedenken. Clarithromycin ist ein 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.
Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko für gastrointestinale Infektionen, wie z.B. mit 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 100 mg Ritonavir empfohlen; es sollten nicht mehr als 20 mg Esomeprazol angewendet werden.
Esomeprazol kann, so wie alle säureblockierende Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin), aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie, verringern. Darauf muss bei Patienten mit geringem Vitamin B12-Speichern oder bei Patienten mit einem hohen 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 PPIs (Protonenpumpenhemmern) wie Esomeprazol über eine Zeitdauer von mindestens 3 Monaten, in den meisten Fällen aber 1 Jahr lang 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 PPI-Behandlung. Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs gemeinsam mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), sollte 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 Frakturrisiko an Hüft- bzw. Handgelenk und an der Wirbelsäule leicht erhöhen ,insbesondere bei älteren Patienten oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren. 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 Vitamin D und Calcium versorgt werden.
Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLE)
Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Esomeprazol Genericon abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.
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.
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose und Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase Mangel, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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. Sowie 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 hohen Esomeprazol-Dosen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Digoxin sollte dann verstärkt durchgeführt 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 1mal täglich) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunden Probanden führte zu einer um ca. 30%igen verringerten Aufnahme von Atazanavir im Vergleich zu der Aufnahme, die mit einer 1mal täglichen Gabe Atazanavir 300 mg/ Ritonavir 100mg ohne Omeprazol 20 mg beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg 1mal täglich) 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 1mal täglich) erhöhte Serumspiegel (80 – 100%) berichtet. Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Darunavir (zusammen mit Ritonavir) und Amprenavir (zusammen mit Ritonavir). Die Behandlung mit Esomeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Amprenavir (zusammen mit und ohne Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg 1mal täglich 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 und 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-Substrats 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 1-mal täglich) führte zu einer Erhöhung der Werte für C_{max} und AUC 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 eines seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.
Die gleichzeitige Verabreichung von 40 mg Esomeprazol 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 wurde Clopidogrel (300 mg Loadingdose gefolgt von 75 mg/Tag) alleine oder mit Omeprazol (80 mg mit dem Einnahmezeitpunkt wie Clopidogrel) über einen Zeitraum von 5 Tagen verabreicht. Die Aufnahme 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.
Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Esomeprazol wurde über einen Anstieg der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet.
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 Langzeitbehandlung 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 Racemat 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 mit stillenden Müttern durchgeführt. Esomeprazol Genericon 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 keine Dosisabhängigkeit festgestellt.
Die Häufigkeit der Nebenwirkungen wurde wie folgt gereiht:
sehr häufig (≥1/10)
häufig (≥1/100 bis <1/10)
gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
selten (≥1/10.000 bis<1/1.000)
sehr selten (<1/10.000)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Häufigkeit***	***Nebenwirkungen***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	selten	Leukopenie Thrombozytopenie
	sehr selten	Agranulozytose Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, An-

		gioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	gelegentlich	peripheres Ödem
	selten	Hyponatriämie
	sehr selten	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4) schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalciämie korrelieren
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Insomnie
	selten	Agitation Verwirrtheitszustände Depression
	sehr selten	Aggression Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Kopfschmerz
	gelegentlich	Schwindel Parästhesie Somnolenz
	selten	Geschmacksstörungen
Augenerkrankungen	selten	verschwommen 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 toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN)
	nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	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 vermehrtes Schwitzen

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: http//www.basg.gv.at

4.9 Überdosierung

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 daher nicht leicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung hat die Behandlung symptomatisch zu erfolgen und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollen ergriffen werden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer
ATC-Code: A02B C05
Esomeprazol, das S-Isomer von Omeprazol, verringert die Magensäuresekretion aufgrund eines spezifisch gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Das R-Isomer und das S-Isomer von Omeprazol haben eine ähnliche pharmakodynamische Aktivität.

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. Dort hemmt es das Enzym H^+K^+ - ATPase, die Protonenpumpe und hemmt sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion.

Wirkung auf die Magensäuresekretion

Nach oraler Verabreichung von 20 mg oder 40 mg Esomeprazol tritt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Nach wiederholter Verabreichung von 20 mg Esomeprazol einmal täglich über 5 Tage hinweg zeigte sich bei einer Messung am 5. Tag, 6 bis 7 Stunden nach Verabreichung und nach Stimulation mittels Pentagastrin, eine Reduktion des mittleren Säureausstoßes um 90%.
Nach 5-tägiger oraler Verabreichung von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol wird ein intragastrischer pH-Wert > 4 erreicht, der über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 Stunden, innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden, bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit (GERD) gehalten werden kann. Der Anteil der Patienten, bei denen der intragastrische pH-Wert nach Verabreichung von 20 mg Esomeprazol für mindestens 8, 12 bzw. oder 16 Stunden über 4 bleibt, beträgt 76%, 54%, bzw. 24%. Die entsprechenden Zahlen für 40 mg Esomeprazol sind 97%, 92% bzw. 56%.
Bei Verwendung des AUC Wertes als Surrogat-Parameter für die Plasmakonzentration konnte eine Beziehung zwischen der Säuresekretionshemmung und der Exposition mit Esomeprazol gezeigt werden.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Die Heilung von Refluxösophagitis mit 40 mg Esomeprazol tritt bei ca. 78% der Patienten nach 4 Wochen und bei 93% nach 8 Wochen ein.
Eine einwöchige Behandlung mit 20 mg Esomeprazol zweimal täglich und geeigneten Antibiotika führt bei ca. 90% der Patienten zu einer erfolgreichen Eradikation von Helicobacter pylori.
Nach der einwöchigen Eradikationsbehandlung ist für die effektive Ulcusheilung und Symptombefreiung bei unkompliziertem Ulcus duodeni kein Bedarf für eine Weiterbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln gegeben.
In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen peptischen Ulcus-Blutungen, charakterisiert als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (entsprechend 9%, 43%, 38% bzw. 10%), der Studiengruppe mit Esomeprazol-Lösung zur Infusion (n=375) oder mit Placebo (n=389) zugeordnet. Nach erfolgter endoskopischer Hämostase wurde den Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über 30 Minuten gefolgt von einer 72-stündigen Infusion von 8 mg pro Stunde oder Placebo verabreicht. Im Anschluss an diese ersten 72 Stunden der Behandlung erhielten alle Patienten zur Säuresuppression 40 mg Esomeprazol oral über einen Zeitraum von 27 Tagen. Innerhalb von 3 Tagen kam es bei 5,9% der mit Esomeprazol behandelten Patienten bzw. bei 10,3% der mit Placebo behandelten Patienten erneut zu Blutungen. 30 Tage nach erfolgter Hämostase lag die Häufigkeit des Wiederauftretens von Blutungen bei 7,7% in der Esomeprazol-behandelten Gruppe gegenüber 13,6% in der Placebo-behandelten Gruppe.

Andere Wirkungen aufgrund der Säurehemmung

Während der Behandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln nimmt der Serumspiegel von Gastrin aufgrund der verringerten Säuresekretion zu. Chromogranin A (CgA) steigt auch infolge einer Verringerung des Magensäuregehaltes. Eine erhöhte Anzahl von ECL-Zellen (möglicherweise aufgrund der erhöhten Serumgastrinspiegel), wurde bei einigen Patienten während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol beobachtet.

Während der Langzeitbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln wurde das Auftreten von gastrischen Glandularzysten in einer etwas erhöhten Häufigkeit beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Säuresekretionshemmung, sind gutartig und anscheinend reversibel.
Eine Reduktion der Magensäure, aufgrund der Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren, führt zu einer Erhöhung der normal im Gastrointestinal-Trakt vorkommenden Bakterien. Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z.B. Salmonella oder Campylobacter und bei hospitalisierten Patienten auch Clostridium difficile, führen.
In zwei Studien mit Ranitidin als aktives Vergleichsprodukt zeigte Esomeprazol bei der Heilung von Ulcus ventriculi bei Patienten, die NSARs, einschließlich COX-2-selektiver NSARs verwenden, eine bessere Wirkung.
In zwei Studien mit Placebo als Vergleichsprodukt zeigte Esomeprazol bei der Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni bei Patienten (Alter >60 und/oder mit vorherigem Ulcus), die NSRs, einschließlich COX-2-selektiver NSARs verwendeten, eine bessere Wirkung.
Kinder und Jugendliche:
In einer Studie mit GERD Patienten (< 1 bis 17 Jahre) zur Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren trat bei 61% der Kinder eine ECL Zellen Hyperplasie, in geringem Ausmaß ohne bekannter klinischer Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von karzinoiden Tumoren, auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung
Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistenten Pellets angewendet. Die in vivo-Konversion zum R-Isomer ist vernachlässigbar gering. Esomeprazol wird rasch resorbiert.
Plasmaspiegelspitzen treten etwa 1-2 Stunden nach Einnahme auf. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einmaliger Verabreichung von 40 mg Esomeprazol 64% und steigt bei wiederholter einmal täglicher Verabreichung auf 89% an. Für 20 mg Esomeprazol betragen die entsprechenden Werte 50% bzw. 68%. Das Verteilungsvolumen im Steady –state bei gesunden Probanden beträgt etwa. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung beträgt ca. 97%.
Nahrungsaufnahme verzögert und verringert die Aufnahme von Esomeprazol, obwohl das keinen bedeutenden Einfluss auf die Wirkung von Esomeprazol auf die intragastrische Azidität hat.
Biotransformation und Elimination
Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom P450-System (CYP) metabolisiert. Der Hauptanteil des Metabolismus von Esomeprazol ist vom polymorphen CYP2C19 abhängig, welches für die Bildung von Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der Rest ist von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, abhängig, welche für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.
Die Parameter, die im folgenden Text angegeben sind, reflektieren die Pharmakokinetik bei Personen mit aktivem CYP2C19-Enzym (extensive Metabolisierer).
Die Gesamtplasmaclearance beträgt nach einmaliger Verabreichung ungefähr 17l/h, nach wiederholter Einnahme ungefähr 9 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung ungefähr 1,3 Stunden. Die Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde bei Dosen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve steigt mit wiederholter Verabreichung von Esomeprazol. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach wiederholter Verabreichung zu einer mehr als dosisproportionalen Erhöhung der AUC. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit beruht auf der Abnahme des First-pass- Metabolismus und der systemischen Clearance, und wird wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seines Sulfonmetaboliten verursacht. Esomeprazol wird bei einmal täglicher Dosierung zwischen den Dosierungen vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Tendenz zur Akkumulation.
Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keinerlei Wirkung auf die Säuresekretion. Fast 80% der oral verabreichten Dosis werden als Metaboliten im Urin, der Rest über den Stuhl, ausgeschieden.
Weniger als 1% der Ausgangssubstanz wird im Urin gefunden.
Spezielle Patientenpopulation
Etwa 2,9 ± 1,5% der Bevölkerung haben kein aktives CYP2C19- Enzym und werden als schlechte Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Metabolismus wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung von 40 mg Esomeprazol war bei schlechten Metabolisierern die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations- Zeit-Kurve etwa 100% höher als bei Personen, die ein aktives CYP2C19-Enzym (extensive Metabolisierer). Die mittleren Spitzen der Plasmakonzentrationen waren um ca. 60% erhöht.
Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.
Der Metabolismus von Esomeprazol ist bei älteren Personen (71 – 80 Jahre) nicht signifikant verändert.
Nach einmaliger Verabreichung einer Dosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30% höher als bei Männern. Nach wiederholter täglicher Verabreichung werden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede beobachtet. Diese Befunde haben keine Auswirkung auf die Dosierung von Esomeprazol.
Beeinträchtigte Organfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit schwach bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion geringer, wodurch eine Verdoppelung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist daher eine maximale Dosis von 20 mg nicht zu überschreiten. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen bei einmal täglicher Dosierung keine Tendenz zur Akkumulation.
Es wurden keine Studien bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion durchgeführt. Da die Nieren verantwortlich sind für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol, jedoch nicht für die Eliminierung von Esomeprazol selbst, ist anzunehmen, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion unverändert ist.

Kinder und Jugendliche

Jugendliche 12-18 Jahre

Nach wiederholter Verabreichung einer Dosis von 20 mg oder 40 mg Esomeprazol war die Gesamtexposition (AUC) und die Zeit zur Erreichung der maximalen Wirkstoffkonzentration (t_{max}) im Plasma bei 12 – 18 Jährigen ähnlich denen von Erwachsenen für beide Esomeprazol Dosierungen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Brücken-Studien basierend auf herkömmlichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität, ergaben keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen. Gastrische ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide wurden in Carcinogenitätsstudien an Ratten, die mit der razemischen Mischung behandelt wurden, beobachtet. Diese Veränderungen bei den Ratten sind das Ergebnis andauernder ausgeprägter Hypergastrinämie infolge der verringerten Produktion von Magensäure und werden bei Ratten nach der Langzeitbehandlung mit Säuresekretionshemmern beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Beschichtete Zuckerkügelchen:

Zuckerkügelchen (Saccharose und Maisstärke)
Ethylcellulose
Magnesiumstearat

Wirkstoffbeschichtung:

Povidon K 90
Magnesiumoxid, leicht (E 530)

Barrierebeschichtung:

Povidon
Magnesiumoxid, leicht (E 530)
Magnesiumstearat

Magensaftresistente Beschichtung:

Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1) Dispersion 30% (enthält Natriumlaurylsulfat und Polysorbat 80)
Diethylphthalat
Talkum (E 553b)

Tablettenkern:

Silicifizierte mikrokristalline Cellulose (enthält mikrokristalline Cellulose und Siliciumdioxid, wasserfrei)
Starlac (enthält Lactose Monohydrat und Maisstärke)
Copovidon K 28
Macrogol 8000
Crospovidon
Siliciumdioxid, wasserfrei
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Macrogol 8000
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171),
Siliciumdioxid, wasserfrei
Eisenoxid, rot (E 172).

Bedruckung:

Opacode S-1-17823 schwarz (enthält Propylenglycol, Eisenoxid schwarz (E 172), Schellack).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.
Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses (HDPE-Flasche): 100 Tage.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister (Aluminium/Aluminium) oder HDPE- Flasche (Flasche mit Halsabschluss aus HDPE und mit Polypropylen-Schraubdeckel, der mit Verschlussdichtung ausgestattet ist, sowie einer Silica-Gel-Trockenkapsel.)

Packungsgrößen:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100 magensaftresistente Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Handhabungshinweise für Verabreichung durch eine Magensonde:

1. Legen Sie die Tablette in eine geeignete Spritze, und füllen Sie die Spritze mit ca. 25 ml Wasser und ca. 5 ml Luft. Für manche Magensonden wird es notwendig sein, die Menge an Wasser auf 50 ml zu erhöhen, um die Verstopfung der Sonde durch die Pellets zu verhindern.
2. Schwenken Sie die Spritze unmittelbar darauf ca. 2 min lang, um die Tablette aufzulösen.
3. Halten Sie die Spritze mit der Spitze nach oben, und versichern Sie sich, dass die Spitze nicht verstopft ist.
4. Verbinden Sie die Spritze in der oben genannten Position mit der Magensonde.
5. Schütteln Sie die Spritze und halten Sie sie mit der Spitze nach unten. Injizieren Sie sofort 5 – 10 ml in die Magensonde. Drehen Sie nach der Injektion die Spritze um, und schütteln Sie diese (die Spritze muss mit der Spitze nach oben gehalten werden, um ein Verstopfen zu verhindern).
6. Drehen Sie die Spritze nach unten, und injizieren Sie sofort weitere 5 – 10 ml in die Sonde. Wiederholen Sie diese Vorgänge, bis die Spritze geleert ist.
7. Füllen Sie die Spritze mit 25 ml Wasser und 5 ml Luft und wiederholen Sie falls notwendig Schritt 5, um Rückstände in der Spritze auszuwaschen. Für manche Sonden werden 50 ml Wasser notwendig sein.

7. Inhaber der Zulassung

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.
A-8054 Graz
E-Mail: genericon@genericon.at

8. Zulassungsnummer

1–30643

9. Datum der Erteilung der Zulassung

31. August 2011 / 12. August 2014

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.