Esomeprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Esomeprazol (als Natriumsalz).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Natrium. Jede Durchstechflasche enthält < 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Weißes bis fast weißes poröses und homogenes lyophilisiertes Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist bei Erwachsenen angezeigt zur:

- Magensäurehemmenden Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist. Zum Beispiel:
  - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Reflux-symptomen.
  - zur Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) verursacht werden.
  - zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit NSAR bei Risikopatienten verursacht werden.

- Prophylaxe von erneuten Blutungen im Anschluss an eine therapeutische Endoskopie aufgrund akuter Blutungen von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren.

Esomeprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren angezeigt zur:

- Magensäurehemmenden Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist. Zum Beispiel:
  - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit erosiver Reflux-Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Magensäurehemmende Behandlung, wenn die orale Gabe nicht möglich ist
Patienten, die Arzneimittel nicht einnehmen können, können parenteral mit 20-40 mg 1-mal täglich behandelt werden. Patienten mit Refluxösophagitis sollten mit 40 mg 1-mal täglich behandelt werden. Patienten, bei denen Symptome einer Refluxkrankheit vorliegen, sollten mit 20 mg 1-mal täglich behandelt werden.

Zur Heilung von Ulcera ventriculi, die durch die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) verursacht werden, beträgt die normale Dosis 20 mg 1-mal täglich. Zur Prophylaxe von Ulcera ventriculi und duodeni, die durch die Therapie mit NSAR verursacht werden, sollten Risikopatienten mit 20 mg 1-mal täglich behandelt werden.

In der Regel sollten Patienten nur kurzzeitig intravenös behandelt und so bald wie möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren
Im Anschluss an eine therapeutische Endoskopie aufgrund akuter Blutungen von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren sollten 80 mg als Bolus-Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 8 mg/h über einen Zeitraum von 3 Tagen (72 Stunden).

Eine orale säurehemmende Therapie zur Unterdrückung der Magensäureproduktion sollte der parenteralen Behandlung folgen.

Art der Anwendung
Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung, siehe Abschnitt 6.6.

Injektion

40 mg-Dosis
5 ml der gebrauchsfertigen Lösung (8 mg/ml) sollten über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden.

20 mg-Dosis
2,5 ml oder die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung (8 mg/ml) sollten über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Infusion

40 mg-Dosis
Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden.

20 mg-Dosis
Die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10-30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

80 mg-Bolus-Dosis
Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von 30 Minuten als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

8 mg/h-Dosis
Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von 71,5 Stunden als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden (berechnete Infusionsrate von 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3, Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung).

Besondere Patientengruppen

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
Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD): Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte die maximale tägliche Dosis 20 mg Esomeprazol SUN nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

Blutende Geschwüre: Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann im Anschluss an eine initiale Bolus-Dosis von 80 mg Esomeprazol SUN Infusionslösung eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosis von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden ausreichend sein (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Dosierung

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 18 Jahren

Magensäurehemmende Behandlung, wenn die orale Gabe nicht möglich ist
Als Teil einer vollen Behandlungsperiode für GERD können Patienten, die Arzneimittel nicht einnehmen können, parenteral 1-mal täglich behandelt werden (siehe Dosierungen in der unten genannten Tabelle).

In der Regel sollten Patienten nur kurzzeitig intravenös behandelt und so bald wie möglich auf eine orale Therapie umgestellt werden.

Empfohlene intravenöse Dosierung von Esomeprazol

Altersgruppe	Behandlung der erosiven Reflux-Ösophagitis	Symptomatische Behandlung der GERD
1-11 Jahre	Gewicht < 20 kg: 10 mg 1-mal täglich Gewicht ≥ 20 kg: 10 mg oder 20 mg 1-mal täglich	10 mg 1-mal täglich
12-18 Jahre	40 mg 1-mal täglich	20 mg 1-mal täglich

Art der Anwendung
Zur Herstellung der gebrauchsfertigen Lösung, siehe Abschnitt 6.6.

Injektion

40 mg-Dosis
5 ml der gebrauchsfertigen Lösung (8 mg/ml) sollten über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden.

20 mg-Dosis
2,5 ml oder die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung (8 mg/ml) sollten über einen Zeitraum von 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

10 mg-Dosis
1,25 ml der gebrauchsfertigen Lösung (8 mg/ml) sollten als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten gegeben werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Infusion

40 mg-Dosis
Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden.

20 mg-Dosis

Die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.
10 mg-Dosis
Ein Viertel der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Wenn Alarmzeichen auftreten (z.B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei Ulcus ventriculi, sollte eine Bös-artigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und die Diagnose verzögern kann.

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

Resorption von Vitamin B_{12}
Esomeprazol kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B_{12} (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Dies sollte im Falle einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit einem reduzierten körpereigenen Speicher oder mit Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B_{12}-Aufnahme beachtet werden.

Hypomagnesiämie
Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpenhemmern (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPI.
Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPI mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z.B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturrisiko
Protonenpumpenhemmer, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks-, und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausrei-chendem Maße erhalten.

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 abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpenhemmer erhöhen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir und einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen, wird eine eng-

maschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen; eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

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

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs)
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Esomeprazol berichtet.

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome der schweren Hautreaktionen EM/SJS/TEN/DRESS hingewiesen werden und sollten sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf diese hindeuten.

Bei Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen sollte Esomeprazol sofort abgesetzt und bei Bedarf zusätzliche ärztliche Betreuung/eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Bei Patienten mit EM/SJS/TEN/DRESS sollte keine erneute Einnahme von Esomeprazol erfolgen.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen
Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpen-hemmers zu wiederholen.

Esomeprazol SUN enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natrium-frei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteasehemmer
Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeut-samkeit 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 1-mal 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 1-mal 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 1-mal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36-39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92 %. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol hatte keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir).

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

Tacrolimus
Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Tacrolimus wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Es sollte eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen sowie der Nieren-funktion (Kreatinin-Clearance) erfolgen und die Tacrolimus-Dosis, wenn erforderlich, angepasst werden.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption
Die Suppression von Magensäure während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonpumpenhemmern (PPI) kann die Resorption von Arzneimitteln, deren Resorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, vermindern oder erhöhen. Wie bei anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregrad vermindern, kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib vermindert werden und die Resorption von Digoxin heraufgesetzt sein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 % (um bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden). Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Esomeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Arzneimittel, die über CYP2C19 metabolisiert werden
Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das Esomeprazol metabolisiert wird. Bei gleichzeitiger Gabe von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u.a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin und Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzen-tration dieser Substanzen erhöht werden, so dass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Mit der intravenösen Hochdosis-Therapie (80 mg + 8 mg/h) wurden keine *In-vivo*-Interaktionsstudien durchgeführt. Der Effekt von Esomeprazol auf Arzneimittel, welche über das Enzym CYP2C19 metabolisiert werden, ist bei diesem Behandlungsregime möglicherweise stärker ausgeprägt und die Patienten sollten während der 3-tägigen Infusionsphase engmaschig bezüglich Nebenwirkungen beobachtet werden.

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

Phenytoin
Epileptiker, die gleichzeitig oral Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13 %ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoin-Plasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird.

Voriconazol
Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15 % und die AUC_{τ} um 41 %.

Cilostazol
Omeprazol sowie auch Esomeprazol sind CYP2C19-Hemmer. Bei gesunden Probanden erhöhte die Gabe von 40-mg-Dosen Omeprazol in einer Cross-Over-Studie die C_{max}- und AUC-Werte von Cilostazol um 18 % bzw. um 26 % und die entsprechenden Werte für einen seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. um 69 %.

Cisaprid

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige orale Anwendung von 40 mg Esomeprazol und Cisaprid 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 QT_c-Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht zu.

Warfarin
Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger oraler Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde seit Markteinführung der oralen Darreichungsform von Esomeprazol bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarin-Derivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.
Clopidogrel
Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 40 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 14 % verringert.

In einer Studie an gesunden Probanden wurde die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel bei gleichzeitiger Anwendung eines Kombinationsarzneimittels aus Esomeprazol 20 mg und ASS 81 mg und Clopidogrel verglichen mit der alleinigen Anwendung von Clopidogrel um nahezu 40 % verringert. Allerdings war bei diesen Probanden die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation in der Clopidogrel-Gruppe und der Gruppe, die Clopidogrel + Kombinationsarzneimittel (Esomeprazol + ASS) erhielt, gleich.

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

<u>Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktion</u>

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

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

<u>Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol</u>

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 hemmen
Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige orale 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_T 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.

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

<u>Kinder und Jugendliche</u>
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die klinischen Daten über die Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von Anwendungen des razemischen Gemischs Omeprazol in der Schwangerschaft zeigen keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. 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 razemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Eine moderate Datenmenge zu schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1.000 Schwangerschaftsausgänge) ergab keine Hinweise auf Missbildungen oder Feto-/neonatale Toxizität von Esomeprazol.

Tierexperimentelle Studien zeigten weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung in Bezug auf die Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es liegen nur unzureichende Informationen in Bezug auf die Auswirkungen von Esomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge vor. Esomeprazol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch Omeprazol, oral verabreicht, zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss in Bezug auf die Fertilität.

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

Esomeprazol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und Sehstörungen (gelegentlich) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit gehören zu den Nebenwirkungen, über die im Rahmen von klinischen Studien (und seit Markteinführung) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheits-profil für die verschiedenen Formulierungen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurde keine dosisabhängigen Nebenwirkungen ermittelt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu oral oder intravenös angewendetem Esomeprazol sowie seit Markteinführung der oralen Darreichungsform festgestellt bzw. vermutet worden.
Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), (selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Periphere Ödeme
	Selten	Hyponatriämie

	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwerwiegende Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Erregung, Verwirrtheitszustände, Depressionen
	Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit
	Selten	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
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 Unterhautgewebes	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle*
	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Haarausfall, Photosensibilität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Frakturen der Hüfte, der Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

* Reaktionen an der Injektionsstelle wurden hauptsächlich bei einer Studie beobachtet, bei der eine hohe Dosis über einen Zeitraum von 3 Tagen (72 Stunden) verabreicht wurde (siehe Abschnitt 5.3).

Bei schwer kranken Patienten, die Omeprazol (das razemische Gemisch) als intravenöse Injektion erhalten haben, ist in Einzelfällen, besonders bei hohen Dosen, von irreversiblen Sehstörungen berichtet worden. Es ist aber kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen worden.

Kinder und Jugendliche
Es wurde eine randomisierte, multinationale Open-Label-Studie zur Bestimmung der Pharmakokinetik nach wiederholter intravenöser 1-mal täglicher Gabe von Esomeprazol für 4 Tage bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2). Insgesamt wurden die Daten von 57 Patienten (8 Kinder in der Alters-gruppe 1 bis 5 Jahren) in die Sicherheitsauswertung aufgenommen. Die Ergebnisse zur Sicherheit stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol überein und es gab keine Hinweise auf neue Sicherheitsprobleme.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei oralen Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol und intravenösen Dosen von 308 mg Esomeprazol über 24 Stunden wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaproteingebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer;
ATC-Code: A02BC05

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

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

Pharmakodynamische Wirkungen
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. Die Wirkung ist bei oraler und intravenöser Anwendung gleich.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwi-schen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis nach oraler Anwendung von Esomeprazol gezeigt werden.

Während der intravenösen Gabe von 80 mg Esomeprazol als Bolus-Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten und anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 8 mg/h über einen Zeitraum von 23,5 Stunden wurde bei gesunden Probanden ein intragastrischer pH-Wert von über 4 bzw. von über 6 über einen mittleren Zeitraum von 21 bzw. 11-13 von 24 Stunden aufrechterhalten.

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

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 eine kontinuierlichen Infusion mit 8 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden, oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach einer initialen 72-Stunden-Administration erhielten alle Patienten wissentlich 27 Tage lang eine orale Gabe von 40 mg Esomeprazol zur Hemmung der Magensäure. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe im Vergleich zu 10,3 % in der mit Placebo behandelten Gruppe auf. Am Tag 30 nach der Behandlung kamen erneute Blutungen bei 7,7 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe vs. 13,6 % in der Gruppe, die Placebo erhielt, vor.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Die erhöhten CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen.

Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist während der Langzeitbehandlung mit oral angewendetem Esomeprazol eine erhöhte Zahl an ECL-Zellen beobachtet worden, die möglicherweise mit erhöhten Serumgastrin-werten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Relevanz hat.

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

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

Kinder und Jugendliche
In einer Placebo-kontrollierten Studie (98 Patienten im Alter von 1-11 Monaten) wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen für GERD bewertet. Für 2 Wochen wurde 1 mg/kg Esomeprazol 1-mal täglich oral verabreicht (Open-Label Phase) und 80 Patienten wurden für weitere 4 Wochen behandelt (Behand-lungsabbruch-Phase, doppelblind). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo bezüglich des primären Endpunkts Zeit bis zum Behandlungsabbruch aufgrund einer Verschlechterung der Symp-tome.

In einer Placebo-kontrollierten Studie (52 Patienten im Alter < 1 Monat) wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Symptomen für GERD bewertet. Für mindestens 10 Tage wurde 0,5 mg/kg Esomeprazol 1-mal täglich oral verabreicht. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo bezüglich des primären Endpunkts, der Änderung der Häufigkeit des Auftretens von GERD Symptomen gegenüber dem Ausgangswert.

Die Ergebnisse der pädiatrischen Studien zeigen außerdem, dass 0,5 mg/kg beziehungsweise 1,0 mg/kg Esome-prazol bei Kindern, die < 1 Monat beziehungsweise 1 bis 11 Monate alt sind, den durchschnittlichen prozentualen Anteil der Zeit reduzieren, während der intra-ösophageale pH-Wert < 4 ist.
Das Sicherheitsprofil scheint dem von Erwachsenen ähnlich zu sein.

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPIs erhielten, entwickelten 61 % der Kinder ECL-Zellhyperplasien leichten Grades ohne bekannte klinische Signifikanz und ohne Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder karzinogener Tumoren.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady State beträgt bei gesunden Probanden ca. 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt 97 %.

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

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

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachgabe. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne 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.

Linearität/Nicht-Linearität
Die totale Bioverfügbarkeit (AUC) nimmt mit wiederholter Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach Mehrfachgabe zu einer nicht linearen Dosis-AUC-Beziehung. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzu-führen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfon-metaboliten bewirkt wird.

Nach wiederholter intravenöser Injektion einer Dosis von 40 mg beträgt die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration ungefähr 13,6 Mikromol/l, nach Anwendung entsprechender oraler Dosen etwa 4,6 Mikromol/l. Ein geringerer Anstieg (ungefähr 30 %) zwischen intravenöser und oraler Applikation ist hinsichtlich der totalen Bioverfügbarkeit zu beobachten. Eine 30-minütige intravenöse Gabe von Esomeprazol (40 mg, 80 mg oder 120 mg) mit anschließender kontinuierlicher Infusion (4 mg/h oder 8 mg/h) über einen Zeitraum von 23,5 Stunden führt zu einem dosislinearen Anstieg der Gesamtexposition.

Besondere Patientengruppen

Langsame Verstoffwechsler
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 über CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher oraler Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche totale Bioverfügbarkeit 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. Bei der intravenösen Anwendung von Esomeprazol wurden ähnliche Unterschiede beobachtet. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht

Nach einer oralen Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere totale Bioverfügbarkeit bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Bei der intravenösen Anwendung von Esomeprazol wurden ähnliche Unterschiede beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

Leberfunktionsstörung
Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichter bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdopplung der totalen Bioverfügbarkeit von Esomeprazol auftritt. Daher sollten GERD-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Bei Patienten mit blutenden Geschwüren und schwerer Leberfunktionsstörung kann im Anschluss an eine initiale Bolus-Dosis von 80 mg eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosis von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden ausreichend sein. Esomeprazol oder seine Hauptmetaboliten zeigen keine Tendenz zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe.

Nierenfunktionsstörung
Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

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

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, multinationalen Open-Label Dosis-Wiederholungs-Studie wurde Esomeprazol 1-mal täglich als 3-minütige Injektion über 4 Tage verabreicht. Die Studie wurde insgesamt bei 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt. 50 Patienten (7 Kinder in der Altersgruppe 1 bis 5 Jahren) beendeten die Studie und ihre Daten wurden bezüglich der Pharmakokinetik von Esomeprazol ausgewertet.

Die nachstehende Tabelle beschreibt die systemische Exposition gegenüber Esomeprazol nach einer intravenösen Verabreichung bei pädiatrischen Patienten (3-minütige Injektion) und bei gesunden Erwachsenen. Die Werte in der Tabelle sind als geometrische Mittel (Bereich) dargestellt. Die 20-mg-Dosis für Erwachsene wurde als 30-minütige Infusion verabreicht. Die $C_{SS,max}$ wurde post-Dosis in allen pädiatrischen Gruppen 5 Minuten nach Applikation gemessen, bei Erwachsenen unter 40-mg-Dosis 7 Minuten nach Applikation und bei Erwachsenen unter 20-mg-Dosis unmittelbar nach Ende der Infusion.

Altersgruppe	Dosierungsgruppe	AUC (µmol*h/l)	$C_{ss,max}$ (µmol/l)
0-1 Monat*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 Monate*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 Jahre	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 Jahre	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)

12-17 Jahre	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Erwachsene	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Ein Patient in der Altersgruppe 0 bis zu 1 Monat war definiert als Patient mit einem korrigierten Alter von ≥ 32 Wochen und < 44 Wochen, wobei als korrigiertes Alter die Summe aus der Schwangerschaftsdauer und dem Alter nach der Geburt in vollendeten Wochen definiert war. Ein Patient in der Altersgruppe 1 bis 11 Monate hatte ein korrigiertes Alter von ≥ 44 Wochen.

** Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, ein Patient war sehr wahrscheinlich ein langsamer CYP2C19-Verstoffwechsler und ein Patient war unter begleitender Behandlung mit einem CYP3A4-Hemmer.

Modell-basierte Vorhersagen zeigen, dass $C_{SS, max}$ nach intravenöser Verabreichung von Esomeprazol als 10-minütige Infusion gegenüber einer 3-minütigen Injektion im Mittel um jeweils 37 bis 49 %, 54 bis 66 % und 61 bis 72 % geringer ausfällt. Dies gilt für alle verglichenen Altersgruppen und Dosierungsgruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:
In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem oral angewendeten razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen im Rattenmagen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet. Im nichtklinischen Programm zur intravenösen Anwendung von Esomeprazol zeigte sich kein Hinweis auf Gefäßschäden, es wurde aber eine leichte entzündliche Reaktion des Gewebes an der Injektionsstelle nach subku-taner (paravenöser) Injektion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph.Eur.)
Natriumhydroxid-Lösung 3,8 % (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Rekonstitution
Nicht einfrieren.

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde für 12 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.
Wird es nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung nach Anbruch beim Anwender.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10 ml Glas-Durchstechflasche (Typ I) mit einem grauen Chlorobutylstopfen und einer Flip-off-Aluminiumkappe.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nur eine klare Lösung darf angewendet werden. Die Lösung hat einen pH-Wert von 9,50-11,00. Nur zur einmaligen Anwendung.

Sollte die rekonstituierte Lösung nicht ganz benötigt werden, ist das nicht verwendete Arzneimittel entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

<u>Injektion 40 mg</u>
Eine Injektionslösung (8 mg/ml) wird durch Zugabe von 5 ml einer 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung für intravenöse Anwendungen in die Esomeprazol 40 mg Durchstechflasche hergestellt.

Die rekonstituierte Injektionslösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

<u>Infusion 40 mg</u>
Eine Infusionslösung wird durch Auflösen des Inhalts einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol in bis zu 100 ml einer 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung für intravenöse Anwendungen hergestellt.

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

<u>Infusion 80 mg</u>
Eine Infusionslösung wird durch Auflösen des Inhalts von zwei Durchstechflaschen mit jeweils 40 mg Esomeprazol in bis zu 100 ml einer 0,9 % (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung für intravenöse Anwendungen hergestellt.

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sun-pharmaceuticals.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

96312.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25.04.2017

10. STAND DER INFORMATION

März 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

V06-00