Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Esomeprazol Heumann 10 mg magensaftresistentes Granulat im Beutel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder Beutel enthält 10 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Hemimagnesium).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Beutel enthält 4,09 mg Saccharose und 2,6 g Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistentes Granulat im Beutel zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Hellgelbes Granulat, das aus gebrochen weißen bis cremefarbenen Esomeprazol-Pellets und blassgelbem inaktiven Granulat besteht.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Heumann als orale Suspension ist hauptsächlich angezeigt für:

Kinder

Kinder von 1 bis 11 Jahren
Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)
- Behandlung der endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis
- symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)

Kinder über 4 Jahre
In Kombination mit Antibiotika zur Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, die durch *Helicobacter pylori* hervorgerufen wurden.

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Für die Anwendungsgebiete bei Patienten ab 12 Jahren wird auf die Fachinformation von Esomeprazol Heumann magensaftresistente Tabletten verwiesen.
Esomeprazol Heumann als orale Suspension kann auch bei Patienten angewendet werden, die Schwierigkeiten beim Schlucken dispergierter Esomeprazol magensaftresistenter Tabletten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder und Jugendliche

Kinder von 1 bis 11 Jahren mit einem Körpergewicht ≥ 10 kg
Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)

- Behandlung einer endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis
  - Körpergewicht ≥ 10 bis < 20 kg: 10 mg einmal täglich 8 Wochen lang
  - Körpergewicht ≥ 20 kg: 10 mg oder 20 mg einmal täglich 8 Wochen lang

- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit
  - 10 mg einmal täglich bis zu 8 Wochen lang

Dosierungen über 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag wurden nicht untersucht.

Kinder über 4 Jahre
Behandlung von Zwölffingerdarmgeschwüren, die durch Helicobacter pylori hervorgerufen wurden

Bei der Auswahl einer geeigneten Kombinationstherapie sollten offizielle nationale, regionale und lokale Behandlungsrichtlinien bezüglich bakterieller Resistenzen, Behandlungsdauer (üblicherweise 7 Tage, aber manchmal bis 14 Tage) und geeigneter Anwendung antibakterieller Wirkstoffe beachtet werden.

Die Behandlung sollte durch einen Arzt monitoriert werden.

Die empfohlene Dosierung ist:

Gewicht	Dosierung
< 30 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Heumann 10 mg, Amoxicillin 25 mg/kg Körpergewicht und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden gemeinsam zweimal täglich für eine Woche verabreicht.
30 – 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Heumann 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7,5 mg/kg Körpergewicht werden gemeinsam zweimal täglich für eine Woche verabreicht.
> 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Esomeprazol Heumann 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden gemeinsam zweimal täglich für eine Woche verabreicht.

Kinder unter 1 Jahr
Für die Behandlung von Kindern < 1 Jahr mit Esomeprazol liegen nur begrenzte Erfahrungen vor. Eine Behandlung wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren
Für die Dosierung bei Patienten ab 12 Jahren wird auf die Fachinformation der Esomeprazol magensaftresistente Tabletten verwiesen.

Spezielle Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Da es nur unzureichende Erfahrungen über Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz gibt, sollte eine Behandlung bei diesen Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht notwendig. Bei Patienten ≥ 12 Jahre mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte eine Maximaldosis von 20 mg Esomeprazol nicht überschritten werden. Bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren mit schwerer Leberfunktionsstörung sollte eine Maximaldosis von 10 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung
Für eine Dosis von 10 mg geben Sie den Inhalt eines 10 mg-Beutels in ein Glas mit 15 ml Wasser. Für eine Dosis von 20 mg geben Sie zwei 10 mg-Beutel in ein Glas mit 30 ml Wasser. Nehmen Sie kein kohlensäurehaltiges Wasser. Rühren Sie den Inhalt um, bis das Granulat dispergiert ist, und lassen Sie die Zubereitung einige Minuten ruhen, bis sich diese etwas verdickt hat. Rühren Sie die Zubereitung nochmals um, und trinken Sie diese innerhalb von 30 Minuten. Das Granulat darf weder zerkaut noch zerstoßen werden. Spülen Sie noch einmal mit 15 ml Wasser nach, um sämtliches Granulat zu erfassen.

Für Patienten mit Nasen-Magen-Sonde bzw. Magensonde: siehe Abschnitt 6.6 für sonstige Hinweise zur Vorbereitung und Anwendung.

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 bestehendem Magengeschwür, sollte eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

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

Die Langzeitbehandlung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

Bedarfstherapie
Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Die Behandlung nach Bedarf wurde bei Kindern nicht untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

Eradikation des *Helicobacter pylori*
Wenn Esomeprazol zur Beseitigung des Erregers *Helicobacter pylori* verordnet wird, sollten mögliche Wechselwirkungen für alle Komponenten der Tripel-Therapie bedacht werden. Da Clarithromycin ein potenter Inhibitor des CYP3A4-Isoenzyms ist, sollten auch die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen

für Clarithromycin berücksichtigt werden, wenn der Patient zusätzlich zur Tripel-Therapie noch andere Arzneimittel einnimmt, die ebenfalls über das CYP3A4 metabolisiert werden, wie z. B. Cisaprid.

Magen-Darm-Infektionen
Eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann dazu führen, dass das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonella* 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 Protonpumpeninhibitoren (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
Protonenpumpeninhibitoren, 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 Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10 – 40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Calcium in ausreichendem Maße erhalten.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (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 Heumann abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir und einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidbar angesehen, wird eine engmaschige klinische Überwachung, kombiniert mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit 100 mg Ritonavir, empfohlen. Eine Dosierung von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

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

Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs)
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs), wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) und 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 5 Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

Saccharose und Glucose
Dieses Arzneimittel enthält Saccharose und Glucose. Patienten mit der seltenen Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Esomeprazol Heumann nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Proteasehemmer
Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutsamkeit und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Ein erhöhter pH-Wert im Magen während der Therapie mit Omeprazol kann die Resorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19.

Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden, und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir (Verringerung der AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte den Einfluss von Omeprazol auf die Exposition gegenüber Atazanavir nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer etwa 30 %igen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir im Vergleich zur Exposition, die bei täglicher Gabe von 300 mg

Atazanavir/100 mg Ritonavir, ohne gleichzeitige Gabe von 20 mg Omeprazol, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36 – 39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75 – 92 %. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80 – 100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol 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 einem 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 Nierenfunktion (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 Protonpumpeninhibitoren (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 Anwendung von Esomeprazol und Wirkstoffen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Wirkstoffe erhöht werden, sodass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies sollte insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

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

Phenytoin
Epileptiker, die gleichzeitig Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasmaspiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die 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_T um 41 %.

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

Cisaprid
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 40 mg Esomeprazol zu einer 32%igen Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die leichte Verlängerung des QTc- Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht zu (siehe Abschnitt 4.4).

Warfarin
Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde seit Markteinführung bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere 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.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CPY3A4 inhibieren
Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von Esomeprazol (AUC). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als verdoppelten Bioverfügbarkeit von Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC_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. Die Langzeitbehandlung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen über 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CPY3A4 induzieren
Wirkstoffe, für die bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie z. B. Rifampicin und Johanniskraut) können durch Erhöhung der Stoffwechselrate von Esomeprazol zu einer erniedrigten Esomeprazol-Konzentration im Serum führen.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eine moderate Anzahl an Daten von schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1 000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.
Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von gegenüber dem razemischen Gemischs Omeprazol exponierten Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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, weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität hin.

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 (selten) 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 auch seit Markteinführung) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für die verschiedenen Formulierungen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen ermittelt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 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**	**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 Hypocalcämie 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	Selten	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Colitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	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 erythematodes (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Tubulointerstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet.
Erkrankungen 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 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 Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark plasmaproteingebunden und deshalb nicht leicht dialysierbar. Wie bei allen Fällen von Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen, verbunden mit der Einleitung allgemein unterstützender Maßnahmen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Protonenpumpeninhibitoren, ATC-Code: A02B C05

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

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

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

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wird der intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden bei über 4 lag, betrug für Esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % und 24 %. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 97 %, 92 % und 56 %.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis gezeigt werden.

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

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

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht – unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich Protonenpumpenhemmer) – die Anzahl derjenigen Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für Magen-

Darm-Infektionen, wie z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile* leicht erhöhen.

Kinder und Jugendliche

GERD bei Kindern von 1 bis 11 Jahren
In einer multizentrischen, im Parallelgruppen-Design durchgeführten Studie wurden 109 Kinder mit endoskopisch nachgewiesener GERD (Alter 1 – 11 Jahre) mit Esomeprazol einmal täglich bis zu 8 Wochen lang behandelt, um die Sicherheit und Verträglichkeit zu evaluieren. Die Dosierung gemäß Körpergewicht war folgendermaßen:

Körpergewicht < 20 kg: einmal tägliche Behandlung mit 5 mg oder 10 mg Esomeprazol
Körpergewicht ≥ 20 kg: einmal tägliche Behandlung mit 10 mg oder 20 mg Esomeprazol

Patienten wurden mittels Endoskopie hinsichtlich Vorliegens oder Abwesenheit einer erosiven Ösophagitis charakterisiert. Bei 53 Patienten lag zu Beginn der Studie eine erosive Ösophagitis vor. Von den 45 Patienten, die eine weitere Endoskopie am Ende der Studie erhielten, war bei 42 (93,3 %) Patienten die erosive Ösophagitis nach einer Behandlungsdauer von 8 Wochen behoben (88,9 %) oder verbessert (4,4 %).

GERD bei Kindern von 0 bis 11 Monaten
In einer placebokontrollierten Studie (98 Patienten im Alter von 1 bis 11 Monaten) wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit an Patienten mit Anzeichen und Symptomen von GERD untersucht. Esomeprazol 1 mg/kg Körpergewicht wurde einmal täglich über zwei Wochen gegeben (unverblindete Phase) und 80 Patienten wurden für weitere 4 Wochen aufgenommen (Behandlungsphase mit verblindetem Absetzen der Behandlung). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo beim primären Endpunkt Zeitpunkt des Absetzens der Therapie wegen Verschlechterung von Symptomen.

In einer placebokontrollierten Studie (52 Patienten im Alter < 1 Monat) wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit an Patienten mit GERD-Symptomen untersucht. Esomeprazol 0,5 mg/kg Körpergewicht wurde einmal täglich für einen Zeitraum von mindestens 10 Tagen gegeben. Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo beim primären Endpunkt Veränderung der Anzahl des Auftretens von GERD-Symptomen gegenüber dem Ausgangswert.

Die Ergebnisse der pädiatrischen Studien zeigen weiterhin, dass 0,5 mg/kg Körpergewicht und 1,0 mg/kg Körpergewicht Esomeprazol bei Kindern im Alter von < 1 Monat sowie im Alter von 1 bis 11 Monaten den durchschnittlichen Anteil der Zeit mit einem intra-ösophagealen pH-Wert < 4 reduzierten.
Das Sicherheitsprofil scheint dem bei Erwachsenen ähnlich zu sein.

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPI 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

Resorption
Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistentem Granulat angewendet. Die *In-vivo*-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Aufnahme von Esomeprazol erfolgt schnell, wobei die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 1 – 2 Stunden nach der Anwendung auftreten.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64 % und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89 %. Für 20 mg Esomeprazol sind die entsprechenden Werte 50 % bzw. 68 %. Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

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

Biotransformation
Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der 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 sogenannten „extensive metabolizer" (schnellen Verstoffwechsler).
Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachanwendung. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Anhaltspunkt 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 Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazol-Gabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer mehr als überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. Diese Abhängigkeit von der Zeit und der Dosis ist auf einen geringeren First-pass-Metabolismus und eine verminderte systemische Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol bzw. seinen Sulfonmetaboliten bewirkt wird.

Besondere Patientengruppen

<u>Langsame Verstoffwechsler</u>
Ungefähr 2,9 ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher sogenannte „poor metabolizers" (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bei „poor metabolizers" ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („extensive metabolizers"). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

<u>Geschlecht</u>
Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-

Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30 % größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

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

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

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

Kinder 1 – 11 Jahre
Nach Mehrfachgabe von 10 mg Esomeprazol war bei den 1- bis 11-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) innerhalb der Gruppe einheitlich und mit der, die bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Gabe von 20 mg beobachtet wurde, vergleichbar. Die Mehrfachgabe von 20 mg Esomeprazol führte zu einer höheren Bioverfügbarkeit (AUC) bei 6- bis 11-Jährigen verglichen mit derselben Dosis bei Jugendlichen und Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Schadwirkungen 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 an Ratten mit dem razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen auf den Magen bei der Ratte sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Magensäurehemmern beobachtet.

Toxizitätsstudien an juvenilen Ratten und Hunden mit Esomeprazol-Gabe über einen Zeitraum von bis zu 3 Monaten ergaben keine neuen oder unerwarteten Befunde im Vergleich zu den Ergebnissen bei adulten Tieren.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Esomeprazol-Granulat:
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke)
Ethylcellulose
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Povidon (K 90)
Leichtes Magnesiumoxid
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer-(1:1)-Dispersion 30 % (Ph. Eur.)
Triethylcitrat
Glycerolmonostearat 40-55
Polysorbat 80
Talkum

Hilfsstoff-Granulat:
Glucose-Monohydrat (Ph. Eur.)
Xanthangummi
Crospovidon (Typ B)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)
Hydroxypropylcellulose (Ph. Eur.)
Citronensäure-Monohydrat (zur pH-Einstellung)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Haltbarkeit nach Zubereitung
Innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung aufzubrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 28 oder 30 Beuteln.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Beutel (enthält das Granulat), bestehend aus einem dreischichtigen Laminat: Polyethylenterephthalat (PET), Aluminium, Polyethylen niedriger Dichte (LDPE), das das Granulat vor Feuchtigkeit schützt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Anwendung über eine Nasen-Magen-Sonde oder Magensonde:

1. Für eine 10 mg-Dosis geben Sie den Inhalt eines 10 mg-Beutels in 15 ml Wasser.
2. Für eine 20 mg-Dosis geben Sie den Inhalt von zwei 10 mg-Beuteln in 30 ml Wasser.
3. Rühren Sie die Zubereitung um.
4. Warten Sie ein paar Minuten, bis sich die Zubereitung etwas verdickt hat.
5. Rühren Sie die Zubereitung erneut um.
6. Geben Sie diese anschließend in eine Spritze.
7. Injizieren Sie den Inhalt innerhalb von 30 Minuten durch die Nasen-Magen-Sonde bzw. die Magensonde (Sondengröße 6 Charrière oder größer).
8. Füllen Sie anschließend die Spritze erneut mit 15 ml Wasser für die 10 mg-Dosierung bzw. mit 30 ml Wasser für die 20 mg-Dosierung.
9. Schütteln Sie diese und spülen Sie eventuell in der Sonde verbliebenes Granulat in den Magen.

Jegliche nicht verbrauchte Zubereitung muss verworfen werden.

7. Inhaber der Zulassung

HEUMANN PHARMA
GmbH & Co. Generica KG
Südwestpark 50
90449 Nürnberg
E-Mail: info@heumann.de

Mitvertrieb:
Heunet Pharma GmbH
Südwestpark 50
90449 Nürnberg

8. Zulassungsnummer

2203984.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 24. November 2020

10. Stand der Information

02/2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig