ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Esomeprazol (als Natriumsalz).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Poröser Kuchen oder Pulver mit weißer bis weißlicher Farbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol ADOH 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, ist bestimmt für die Anwendung bei Erwachsenen:

- Zur antisekretorischen Behandlung des Magens, wenn die orale Verabreichung nicht möglich ist, wie z. B.:

- bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen
- zur Heilung von Magengeschwüren im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie
- zur Prävention von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie bei Risikopatienten.

- Zur Prävention einer erneuten Blutung nach therapeutischer Endoskopie bei akutem blutendem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür.

Esomeprazol ADOH 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung, ist bestimmt für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren:

- Zur antisekretorischen Behandlung des Magens, wenn die orale Verabreichung nicht möglich ist, wie z. B.:
- bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit erosiver Refluxösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

<u>Dosierung</u>

<u>Erwachsene</u>

Antisekretorische Behandlung des Magens, wenn die orale Verabreichung nicht möglich ist
Patienten, die zur Einnahme von Medikamenten nicht in der Lage sind, können 20-40 mg einmal täglich parenteral erhalten. Patienten mit Refluxösophagitis sollten mit 40 mg einmal täglich behandelt werden. Patienten mit Refluxkrankheit, die symptomatisch behandelt werden, sollten 20 mg einmal täglich erhalten.
Die übliche Dosis zur Heilung von Magengeschwüren im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie beträgt 20 mg einmal täglich. Zur Prävention von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie sollten Risikopatienten mit 20 mg einmal täglich behandelt werden.
Die Dauer der intravenösen Behandlung ist in der Regel kurz, und es sollte so bald wie möglich eine Umstellung auf die orale Behandlung erfolgen.

Prävention einer erneuten Blutung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren
Nach einer therapeutischen Endoskopie bei akutem blutendem Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwür sollten 80 mg als Bolusinfusion über 30 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 8 mg/h über 3 Tage (72 Stunden).
Auf die parenterale Behandlungsphase sollte eine orale Säuresuppressionstherapie folgen.

Art der Anwendung
Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Injektion
40-mg-Dosis
Es sollten 5 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) als intravenöse Injektion über eine Dauer von mindestens 3 Minuten gegeben werden.

20-mg-Dosis
Es sollten 2,5 ml oder die Hälfte der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) als intravenöse Injektion über eine Dauer von mindestens 3 Minuten gegeben werden. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

Infusion
40-mg-Dosis
Die rekonstituierte Lösung ist als intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu geben.

20-mg-Dosis
Die Hälfte der rekonstituierten Lösung ist als intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu geben. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

80-mg-Bolusdosis
Die rekonstituierte Lösung ist als kontinuierliche intravenöse Infusion über eine Dauer von 30 Minuten zu geben.

Dosis von 8 mg/h
Die rekonstituierte Lösung ist als kontinuierliche intravenöse Infusion über eine Dauer von 71,5 Stunden zu geben (berechnete Infusionsrate: 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3 bezüglich der Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung).

Besondere Patientengruppen

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz ist bei der Behandlung dieser Patienten Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigte Leberfunktion
GERD: Bei Patienten mit leicht bis mittelstark beeinträchtigter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion sollte eine maximale tägliche Dosis von 20 mg Esomeprazol ADOH nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Blutendes Ulkus: Bei Patienten mit leicht bis mittelstark beeinträchtigter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit stark beeinträchtigter Leberfunktion kann nach einer einleitenden Bolusdosis von 80 mg Esomeprazol ADOH per Infusion eine Dosis von 4 mg/h als kontinuierliche intravenöse Infusion über 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 1–18 Jahren
Antisekretorische Behandlung des Magens, wenn die orale Verabreichung nicht möglich ist
Patienten, die zur Einnahme von Medikamenten nicht in der Lage sind, können während der kompletten Dauer der Behandlung von GERD einmal täglich parenteral behandelt werden (siehe Dosisangaben in der nachstehenden Tabelle).
Die intravenöse Behandlung sollte von kurzer Dauer sein, und es sollte so bald wie möglich eine Umstellung auf die orale Behandlung erfolgen.

Empfohlene intravenöse Dosen von Esomeprazol

Altersgruppe	**Behandlung einer erosiven Refluxösophagitis**	**Symptomatische Behandlung von GERD**
1–11 Jahre	Gewicht < 20 kg: 10 mg einmal täglich Gewicht ≥ 20 kg: 10 mg oder 20 mg einmal täglich	10 mg einmal täglich
12–18 Jahre	40 mg einmal täglich	20 mg einmal täglich

Art der Anwendung
Für Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Verabreichung siehe Abschnitt 6.6.

Injektion
40-mg-Dosis
Es sollten 5 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) als intravenöse Injektion über eine Dauer von mindestens 3 Minuten gegeben werden.

20-mg-Dosis
Es sollten 2,5 ml oder die Hälfte der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) als intravenöse Injektion über eine Dauer von mindestens 3 Minuten gegeben werden. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

10-mg-Dosis

Es sollten 1,25 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) als intravenöse Injektion über eine Dauer von mindestens 3 Minuten gegeben werden. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

Infusion
40-mg-Dosis
Die rekonstituierte Lösung ist als intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu geben.

20-mg-Dosis
Die Hälfte der rekonstituierten Lösung ist als intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu geben. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

10-mg-Dosis
Ein Viertel der rekonstituierten Lösung ist als intravenöse Infusion über eine Dauer von 10 bis 30 Minuten zu geben. Etwaige nicht angewendete Reste der Lösung sind zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen substituierte Benzimidazole oder 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

Bei Vorliegen von Alarmsymptomen (z. B. erheblicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederkehrendes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und wenn ein Magengeschwür vermutet wird oder vorliegt, sollte eine maligne Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol ADOH die Symptome lindern und dadurch die Diagnosestellung verzögern kann.

Magen-Darm-Infektionen
Die Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Magen-Darm-Infektionen wie zum Beispiel mit *Salmonella* und *Campylobacter* führen (siehe Abschnitt 5.1).

Resorption von Vitamin B12
Wie alle säureblockierenden Wirkstoffe kann auch Esomeprazol die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie verringern. Dies sollte bei Patienten mit reduziertem Körperspeicher oder Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B12-Resorption bei Langzeittherapie in Betracht gezogen werden.

Hypomagnesiämie
Bei Patienten, die mindestens drei Monate, und in den meisten Fällen ein Jahr lang, mit Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden, wurde über schwere Hypomagnesiämie berichtet. Es können schwerwiegende Manifestationen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delir, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie auftreten, die aufgrund ihres schleichenden Beginns aber leicht übersehen

werden. Bei den meisten betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Magnesiumsubstitution und Absetzen des PPI.

Bei Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPI zusammen mit Digoxin oder Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen können (z. B. Diuretika), sollte von ärztlicher Seite eine Messung des Magnesiumspiegels vor Beginn der PPI-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Frakturrisiko
Protonenpumpen-Inhibitoren können, insbesondere wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Risiko für Hüft-, Handgelenk- und Wirbelsäulenfrakturen leicht erhöhen, vor allem bei älteren Menschen oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren. Beobachtungsstudien ergaben, dass Protonenpumpen-Inhibitoren das Gesamtrisiko einer Fraktur um 10-40 % erhöhen können. Dieser Anstieg kann zum Teil auf andere Risikofaktoren zurückzuführen sein. Patienten, bei denen ein Osteoporose-Risiko besteht, sollten nach den aktuellen klinischen Leitlinien behandelt werden und auf eine ausreichende Zufuhr von Vitamin D und Kalzium achten.

Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)
Protonenpumpen-Inhibitoren werden mit sehr seltenen Fällen von SCLE in Verbindung gebracht. Wenn Läsionen auftreten, insbesondere in sonnenexponierten Hautbereichen, und wenn sie mit einer Arthralgie einhergehen, sollte der Patient unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und der zuständige Arzt sollte erwägen, die Behandlung mit Esomeprazol ADOH abzubrechen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpen-Inhibitor kann das Risiko eines SCLE mit anderen Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs)
Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen (SCARs) wie Erythema multiforme (EM), StevensJohnson-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 Anwendung von Esomeprazol erfolgen.

Kombination mit anderen Arzneimitteln
Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpen-Inhibitor als unumgänglich erachtet wird, wird eine engmaschige klinische Überwachung in Kombination mit einer Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg mit 100 mg Ritonavir empfohlen; die Dosis von 20 mg Esomeprazol sollte nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Inhibitor. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Zwischen Clopidogrel und

Esomeprazol wurde eine Wechselwirkung beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Relevanz dieser Wechselwirkung ist unklar. Als Vorsichtsmaßnahme ist von der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abzuraten.

Auswirkung auf Labortests
Ein erhöhter Spiegel von Chromogranin A (CgA) kann Auswirkungen auf Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore haben. Um diese Auswirkungen zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 Tage vor CgA-Messungen unterbrochen werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht wieder in den Referenzbereich zurückgekehrt sind, sollten die Messungen 14 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren wiederholt werden.

Esomeprazol ADOH enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 40 mg, d. h. es ist im Wesentlichen „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteaseinhibitoren
Berichten zufolge reagiert Omeprazol mit einigen Proteaseinhibitoren. Die klinische Bedeutung und der Mechanismus hinter diesen berichteten Wechselwirkungen sind nicht immer bekannt. Bei einem erhöhten pH-Wert im Magen während der Omeprazol-Behandlung kann sich die Resorption der Proteaseinhibitoren ändern. Wechselwirkungen können auch aufgrund einer Hemmung von CYP2C19 auftreten.

Für Atazanavir und Nelfinavir wurden bei Anwendung zusammen mit Omeprazol verringerte Serumspiegel berichtet, und die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir bei gesunden Probanden führte zu einer erheblichen Verringerung der Atazanavir-Exposition (Verringerung von AUC, C_{max} und C_{min} um ungefähr 75 %). Durch eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnten die Auswirkungen von Omeprazol auf die Atazanavir-Exposition nicht kompensiert werden. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg qd) mit 400 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir bei gesunden Probanden führte zu einer Verringerung der Atazanavir-Exposition um etwa 30 % im Vergleich zu der Exposition bei Anwendung von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir qd ohne 20 mg Omeprazol qd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol (40 mg qd) verringerten sich die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte für Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte für den pharmakologisch aktiven Metaboliten M8 um 75–92 %. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung mit Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und die gleichzeitige Anwendung mit Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Für Saquinavir (zusammen mit Ritonavir) wurden während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg qd) erhöhte Serumspiegel (80–100 %) berichtet. Eine Behandlung mit 20 mg Omeprazol qd hatte keine Auswirkung auf die Exposition gegenüber Darunavir (bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir) und Amprenavir (bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir). Eine Behandlung mit 20 mg Esomeprazol qd hatte keine Auswirkung auf die Amprenavir-Exposition (mit und ohne gleichzeitige Gabe von Ritonavir). Eine Behandlung mit 40 mg Omeprazol qd hatte keinen Einfluss auf die Lopinavir-Exposition (bei gleichzeitiger Gabe von Ritonavir).

Methotrexat
Bei gleichzeitiger Gabe mit PPIs wurde bei einigen Patienten über einen Anstieg der Methotrexatspiegel berichtet. Bei hochdosierter-Anwendung von Methotrexat ist möglicherweise ein vorübergehendes Absetzen von Esomeprazol in Betracht zu ziehen.

Tacrolimus
Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol die Serumspiegel von Tacrolimus erhöht. Es sollte eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen sowie der Nierenfunktion (Kreatininclearance) stattfinden und die Tacrolimus-Dosis ist erforderlichenfalls anzupassen.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption
Die Suppression der Magensäure während der Behandlung mit Esomeprazol und anderen PPI kann die Resorption von Arzneimitteln mit einer vom pH-Wert im Magen abhängigen Resorption verringern oder erhöhen. Wie bei anderen Magensäure-senkenden Arzneimitteln kann die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib während der Behandlung mit Esomeprazol abnehmen und die Resorption von Digoxin zunehmen. Bei gesunden Probanden erhöhte sich bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin bei gesunden Probanden die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10 % (um bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden). Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Bei Anwendung von Esomeprazol bei älteren Patienten in hohen Dosen ist jedoch Vorsicht geboten. In solchen Fällen sollte die therapeutische Arzneimittelüberwachung von Digoxin intensiviert werden.

Von CYP2C19 metabolisierte Arzneimittel
Esomeprazol hemmt CYP2C19, das wichtigste Esomeprazol-metabolisierende Enzym. Bei Kombination von Esomeprazol mit Arzneimitteln, die durch CYP2C19 metabolisiert werden (z. B. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin usw.), könnten daher die Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel erhöht sein, sodass eventuell eine Dosisreduktion erforderlich wird. Es wurden keine In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Anwendung des hochdosierten intravenösen Regimes (80 mg + 8 mg/h) durchgeführt. Die Wirkung von Esomeprazol auf Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, kann während dieses Behandlungsregimes ausgeprägter sein, und die Patienten sollten während der 3-tägigen intravenösen Behandlung engmaschig auf unerwünschte Wirkungen überwacht werden.

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

Phenytoin
Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Esomeprazol und Phenytoin führte bei Epilepsiepatienten zu einem Anstieg der Talspiegel von Phenytoin im Plasma um 13 %. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen von Phenytoin zu überwachen, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol eingeleitet oder beendet wird.

Voriconazol
Omeprazol (40 mg einmal täglich) führte zu einer Erhöhung des C_{max}- und des AUC-Werts für Voriconazol (CYP2C19-Substrat) um 15 % bzw. 41 %.

Cilostazol
Sowohl Omeprazol als auch Esomeprazol wirken auf CYP2C19 hemmend. In einer Crossover-Studie bewirkte Omeprazol in Dosen von 40 mg bei gesunden Probanden eine

Erhöhung des C_{max}- und des AUC-Werts für Cilostazol um 18 % bzw. 26 % und für einen seiner aktiven Metaboliten um 29 % bzw. 69 %.

Cisaprid
Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Esomeprazol und Cisaprid zu einer Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) um 32 % und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %, jedoch nicht zu einer signifikanten Erhöhung der Spitzenspiegel von Cisaprid im Plasma. Die leichte Verlängerung des QTc-Intervalls, das nach alleiniger Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, verstärkte sich nicht weiter, wenn Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol gegeben wurde.

Warfarin
Bei gleichzeitiger Einnahme von 40 mg Esomeprazol durch mit Warfarin behandelte Patienten in einer klinischen Studie lagen die Gerinnungszeiten innerhalb des akzeptablen Bereichs. Nach dem Inverkehrbringen von oralem Esomeprazol wurde jedoch über einige Einzelfälle erhöhter INR-Werte von klinischer Bedeutung bei gleichzeitiger Anwendung der beiden Wirkstoffe berichtet. Während der Anwendung von Warfarin oder anderen Cumarinderivaten wird zu Beginn und Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Esomeprazol eine Überwachung empfohlen.

Clopidogrel
Ergebnisse aus Studien mit gesunden Probanden haben eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Wechselwirkung zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsättigungsdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (täglich 40 mg p.o.) gezeigt, die zu einer verringerten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel um durchschnittlich 40 % und zu einer verringerten maximalen Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation um durchschnittlich 14 % führte.

Wenn Clopidogrel in einer Studie mit gesunden Probanden zusammen mit einer Fixdosiskombination aus 20 mg Esomeprazol + 81 mg ASS eingenommen wurde, kam es im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Clopidogrel zu einer um fast 40 % verringerten Exposition gegenüber dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel. Die maximalen Werte der Hemmung der (ADP-induzierten) Thrombozytenaggregation bei diesen Probanden waren jedoch in den Produktgruppen Clopidogrel und Clopidogrel + Kombination (Esomeprazol + ASS) gleich.

Die Daten zu den klinischen Auswirkungen einer PK/PD-Wechselwirkung von Esomeprazol in Bezug auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse aus Beobachtungsstudien und aus klinischen Studien waren widersprüchlich. Als Vorsichtsmaßnahme sollte von der gleichzeitigen Anwendung von Clopidogrel abgeraten werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Wechselwirkung
Amoxicillin oder Chinidin
Es hat sich gezeigt, dass Esomeprazol keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin oder Chinidin hat.

Naproxen oder Rofecoxib
Kurzzeitstudien zur Bewertung der gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und entweder Naproxen oder Rofecoxib ergaben keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel mit hemmender Wirkung auf CYP2C19 und/oder CYP3A4
Esomeprazol wird von CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Einnahme von Esomeprazol und einem CYP3A4-Inhibitor, Clarithromycin (500 mg zweimal täglich), führte zu einer Verdopplung der Exposition (AUC) gegenüber Esomeprazol. Bei gleichzeitiger Einnahme von Esomeprazol und einem kombinierten Inhibitor von CYP2C19 und CYP 3A4 kann sich die Esomeprazol-Exposition mehr als verdoppeln. Der CYP2C19- und CYP3A4-Inhibitor Voriconazol erhöhte die AUC_t von Omeprazol um 280 %. In keinem dieser Fälle ist in der Regel eine Anpassung der Esomeprazoldosis erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung und wenn eine Langzeitbehandlung angezeigt ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel mit induzierender Wirkung auf CYP2C19 und/oder CYP3A4
Arzneimittel, von denen bekannt ist, dass sie CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (zum Beispiel Rifampicin und Johanniskraut), können aufgrund einer Erhöhung des Esomeprazol-Metabolismus zu einer Verringerung der Serumkonzentration führen.

Kinder und Jugendliche
Studien zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Daten in moderatem Umfang zu schwangeren Frauen (zwischen 300 und 1000 Schwangerschaftsausgänge) weisen nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder fötale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.

Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von gegenüber dem racemischen Gemisch Omeprazol exponierten Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fötotoxische Wirkung hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die embryonale/fötale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch lassen keine direkten oder indirekten schädlichen Auswirkungen in Bezug auf die Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung erkennen. Bei der Verschreibung von Esomeprazol ADOH an Schwangere ist Vorsicht geboten.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch ausgeschieden wird, und es liegen nur unzureichende Informationen zu den Auswirkungen von Esomeprazol bei Neugeborenen/Kleinkindern vor. Esomeprazol sollte während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität
Tierexperimentelle Studien mit dem oral verabreichten racemischen Gemisch Omeprazol weisen nicht auf Auswirkungen auf die Fertilität hin.

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

Esomeprazol ADOH hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Es wurde über unerwünschte Wirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und Verschwommensehen (gelegentlich) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Betroffene Patienten sollten sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Durchfall und Übelkeit gehören zu den Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (und auch im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen) am häufigsten berichtet wurden. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für verschiedene Formulierungen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientenpopulationen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen festgestellt.

Tabellarische Aufstellung unerwünschter Wirkungen
Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden im klinischen Studienprogramm für oral oder intravenös angewendetes Esomeprazol und im Rahmen der Anwendungsbeobachtung nach dem Inverkehrbringen bei oraler Anwendung identifiziert oder vermutet. Die Reaktionen sind nach Häufigkeit unterteilt: 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, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Peripheres Ödem
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann in Verbindung mit einer Hypokalzämie auftreten. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie einhergehen.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Agitation, Verwirrtheit, Depression
	Sehr selten	Aggression, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesie, Somnolenz
	Selten	Störung des Geschmackssinns
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommensehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Drehschwindel
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominalschmerzen, Obstipation, Durchfall, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenkörperzysten (benigne)
	Gelegentlich	Trockener Mund
	Selten	Stomatitis, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit oder ohne Ikterus
	Sehr selten	Leberinsuffizienz, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Reaktionen an der Verabreichungsstelle*
	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensitivität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische 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	Arthralgie, Myalgie
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis: bei manchen Patienten wurde gleichzeitig über Niereninsuffizienz berichtet
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Krankheitsgefühl, verstärktes Schwitzen

* Reaktionen an der Verabreichungsstelle wurden hauptsächlich in einer Studie mit einer Hochdosis-Exposition über 3 Tage (72 Stunden) beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

In Einzelfällen wurde bei kritisch kranken Patienten, die Omeprazol (das Racemat) als intravenöse Injektion erhalten hatten, insbesondere bei hohen Dosen, über irreversible Sehstörungen berichtet, es wurde aber kein kausaler Zusammenhang festgestellt.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, offenen, multinationalen Studie wurde die Pharmakokinetik von wiederholten intravenösen Dosen von einmal täglich angewendetem Esomeprazol über 4 Tage bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Insgesamt wurden 57 Patienten (8 Kinder in der Altersgruppe von 1 bis

5 Jahren) in die Sicherheitsbewertung eingeschlossen. Die Sicherheitsergebnisse stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol überein, und es wurden keine neuen Sicherheitsrisiken festgestellt.

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 nur sehr begrenzte Erfahrungen mit einer absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit einer oralen Dosis von 280 mg beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Orale Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol und intravenöse Dosen von 308 mg Esomeprazol über 24 Stunden blieben ohne Folgeereignisse. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist in hohem Maß an Plasmaproteine gebunden und lässt sich daher nicht ohne Weiteres durch Dialyse entfernen. Wie in jedem Fall einer Überdosierung sollte die Behandlung symptomatisch sein, und es sollten allgemeine unterstützende Maßnahmen ergriffen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer, ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und reduziert die Magensäuresekretion durch einen speziellen zielgerichteten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Inhibitor der Säurepumpe in den Parietalzellen. Das R- und das S-Isomer von Omeprazol weisen ähnliche pharmakodynamische Aktivität auf.

Wirkmechanismus
Esomeprazol ist eine schwache Base und wird im stark sauren Milieu der sekretorischen Kanälchen der Parietalzellen angereichert und in die aktive Form umgewandelt, wo es das Enzym H+K+-ATPase – die Säurepumpe – hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierte Säuresekretion hemmt.

Pharmakodynamische Wirkungen
Nach 5-tägiger oraler Gabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol wurde für eine mittlere Zeit von 13 Stunden bzw. 17 Stunden, bei symptomatischen Patienten mit GERD über 24 Stunden, im Magen ein pH-Wert von über 4 aufrechterhalten. Die Wirkung ist ähnlich, unabhängig davon, ob Esomeprazol oral oder intravenös angewendet wird.

Unter Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration wurde ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säureabsonderung und der Exposition nach oraler Anwendung von Esomeprazol gezeigt.

Während der intravenösen Verabreichung von 80 mg Esomeprazol als Bolusinfusion über 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 8 mg/h für 23,5 Stunden wurde bei gesunden Probanden über 24 Stunden im Magen ein pH-Wert von über 4 für eine mittlere Zeit von 21 Stunden und ein pH-Wert von über 6 für eine mittlere Zeit von 11–13 Stunden aufrechterhalten.

Eine Heilung der Refluxösophagitis mit 40 mg Esomeprazol tritt bei etwa 78 % der Patienten nach 4-wöchiger und bei 93 % nach 8-wöchiger Einnahme ein.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigter Ulkusblutung, charakterisiert als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (9 %, 43 %, 38 % bzw. 10 %), randomisiert, um Esomeprazol ADOH Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) zu erhalten. Nach endoskopischer Blutstillung erhielten die Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 8 mg/h oder Placebo über 72 Stunden. Nach den ersten 72 Stunden erhielten alle Patienten unverblindet 27 Tage lang 40 mg Esomeprazol ADOH oral zur Säuresuppression. Das Auftreten einer erneuten Blutung innerhalb von 3 Tagen betrug in der mit Esomeprazol ADOH behandelten Gruppe 5,9 % gegenüber 10,3 % in der Placebogruppe. 30 Tage nach der Behandlung war bei 7,7 % der mit Esomeprazol ADOH behandelten Patienten und bei 13,6 % in der Placebogruppe eine erneute Blutung aufgetreten.

Während der Behandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. Aufgrund des verringerten Säuregehalts im Magen erhöht sich außerdem der CgA-Spiegel. Der erhöhte CgA-Spiegel kann Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore verfälschen. Veröffentlichte Evidenzdaten deuten darauf hin, dass Protonenpumpen-Inhibitoren 5 Tage bis 2 Wochen vor CgA-Messungen abgesetzt werden sollten, damit der CgA-Spiegel, der nach einer PPI-Behandlung fälschlicherweise erhöht sein könnte, wieder bis in den Referenzbereich abfallen kann.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen wurde während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol eine erhöhte Anzahl von ECL-Zellen festgestellt, was möglicherweise mit dem erhöhten Gastrinspiegel im Serum zusammenhängt. Die Befunde gelten als klinisch nicht signifikant.

Während einer oralen Langzeitbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln wurde über ein etwas häufigeres Auftreten von Magendrüsenzysten berichtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Hemmung der Säureabsonderung, benigne und offensichtlich reversibel.

Eine Reduzierung des Säuregehalts im Magen aufgrund jeglicher Maßnahmen, beispielsweise der Anwendung von Protonenpumpen-Inhibitoren, erhöht die Zahl der normalerweise im Magen-Darm-Trakt vorhandenen Bakterien im Magen. Die Behandlung mit Protonenpumpen-Inhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Magen-Darm-Infektionen wie zum Beispiel mit *Salmonella* und *Campylobacter* führen, bei Krankenhauspatienten eventuell auch mit *Clostridium difficile.*

Kinder und Jugendliche

In einer placebokontrollierten Studie (98 Patienten im Alter von 1-11 Monaten) wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen von GERD untersucht. Esomeprazol 1 mg/kg einmal täglich wurde oral über 2 Wochen gegeben (offene Phase), und 80 Patienten wurden für weitere 4 Wochen behandelt (doppelblind, Behandlungsabbruchphase). In Bezug auf den primären Endpunkt, die Zeit bis zum

Absetzen der Behandlung aufgrund einer Verschlechterung der Symptome, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo.

In einer placebokontrollierten Studie (52 Patienten im Alter von < 1 Monat) wurden Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit GERD-Symptomen untersucht. Es wurde Esomeprazol 0,5 mg/kg einmal täglich oral über mindestens 10 Tage verabreicht. In Bezug auf den primären Endpunkt, die Veränderung der Häufigkeit des Auftretens von GERD-Symptomen gegenüber Baseline, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo.
Die Ergebnisse der pädiatrischen Studien ergaben ferner, dass 0,5 mg/kg und 1,0 mg/kg Esomeprazol bei < 1 Monat bzw. 1 bis 11 Monate alten Säuglingen den mittleren prozentualen Anteil der Zeit mit einem intraösophagealen pH < 4 reduzierten. Das Sicherheitsprofil schien ähnlich zu sein wie bei Erwachsenen.

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (< 1 bis 17 Jahre alt), die eine PPI-Langzeitbehandlung erhielten, entwickelten 61 % der Kinder eine geringfügige Hyperplasie der ECL-Zellen ohne bekannte klinische Signifikanz und ohne Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder karzinoider Tumore.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Das scheinbare Verteilungsvolumen im Steady-State bei erwachsenen Personen beträgt ungefähr 0,22 l/kg Körpergewicht. Esomeprazol ist zu 97 % an Plasmaprotein gebunden.

Biotransformation
Esomeprazol wird vollständig über das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der Metabolismus von Esomeprazol hängt weitgehend von dem polymorphen CYP2C19-Enzym ab, das die Hydroxy- und Desmethyl-Metabolite von Esomeprazol erzeugt. Der restliche Teil ist von einer anderen spezifischen Isoform, dem Enzym CYP3A4, abhängig, das Esomeprazolsulfon, den Hauptmetaboliten im Plasma, erzeugt.

Elimination
Die nachstehenden Parameter spiegeln hauptsächlich die Pharmakokinetik bei Personen mit funktionsfähigem CYP2C19-Enzym, so genannte „extensive metaboliser“ (schnelle Metabolisierer), wider.

Die Plasmaclearance beträgt nach einer Einzeldosis insgesamt ungefähr 17 l/h und nach mehrmaliger Anwendung ungefähr 9 l/h. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach mehrmaliger einmal täglicher Dosierung ungefähr 1,3 Stunden.

Esomeprazol wird bei einmal täglicher Anwendung zwischen den Dosiseinnahmen vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne dass eine Tendenz zur Akkumulierung besteht.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Auswirkung auf die Magensäureabsonderung. Fast 80 % einer oralen Esomeprazoldosis werden als Metaboliten im Urin ausgeschieden, der Rest in den Fäzes. Von der arzneilichen Muttersubstanz werden weniger als 1 % im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität
Die Gesamtexposition (AUC) steigt bei wiederholter Gabe von Esomeprazol. Dieser Anstieg ist dosisabhängig, sodass nach wiederholter Gabe eine nichtlineare Dosis-AUC-Beziehung vorliegt. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit ist auf eine Abnahme des First-Pass-Metabolismus und der systemischen Clearance zurückzuführen, die wahrscheinlich

durch die Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seinen Sulfonmetaboliten verursacht werden.

Nach wiederholter Gabe von 40 mg als intravenöse Injektion beträgt die mittlere maximale Plasmakonzentration ungefähr 13,6 Mikromol/l. Die mittlere maximale Plasmakonzentration nach entsprechenden oralen Dosen beträgt ungefähr 4,6 Mikromol/l. Was die Gesamtexposition anbelangt, ist nach intravenöser Gabe im Vergleich zur oralen Gabe ein geringerer Anstieg (um ungefähr 30 %) festzustellen. Nach intravenöser Verabreichung von Esomeprazol als 30-minütige Infusion (40 mg, 80 mg oder 120 mg) mit anschließender Dauerinfusion (4 mg/h oder 8 mg/h) über 23,5 Stunden steigt die Gesamtexposition dosislinear an.

Besondere Patientengruppen
„Poor metabolisers" (Langsame Metabolisierer)
Ungefähr 2,9 ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionsfähiges CYP2C19-Enzym und werden daher als „poor metabolisers" (langsame Metabolisierer) bezeichnet. Bei diesen Personen wird die Metabolisierung von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich von CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher Einnahme von 40 mg Esomeprazol war die mittlere Gesamtexposition bei langsamen Metabolisierern etwa 100 % höher als bei Personen
mit funktionsfähigem CYP2C19-Enzym (schnelle Metabolisierer). Die mittleren maximalen Plasmakonzentrationen waren um etwa 60 % erhöht. Nach intravenöser Gabe von Esomeprazol wurden ähnliche Unterschiede festgestellt. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht
Nach einer oralen Einzeldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Gesamtexposition bei Frauen etwa 30 % höher als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung ist kein geschlechtsspezifischer Unterschied vorhanden. Nach intravenöser Gabe von Esomeprazol wurden ähnliche Unterschiede festgestellt. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mittelstark beeinträchtigter Leberfunktion ist der Metabolismus von Esomeprazol möglicherweise eingeschränkt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung ist die Stoffwechselrate verringert, was zu einer Verdopplung der Gesamtexposition gegenüber Esomeprazol führt. Daher sollte bei GERD-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung eine Höchstdosis von 20 mg nicht überschritten werden. Bei Patienten mit blutendem Ulkus und schwerer Leberfunktionsstörung ist nach einer anfänglichen Bolusdosis von 80 mg eine maximale kontinuierliche intravenöse Infusionsdosis von 4 mg/h über 71,5 Stunden möglicherweise ausreichend. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten lassen bei einmal täglicher Gabe keine Tendenz zur Akkumulierung erkennen.

Beeinträchtigte Nierenfunktion
Es sind keine Studien bei Patienten mit verringerter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Nieren für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol, nicht aber für die Elimination der Muttersubstanz verantwortlich sind, ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Veränderung des Esomeprazol-Metabolismus zu erwarten.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten (71–80 Jahre alt) ist der Metabolismus von Esomeprazol nicht wesentlich verändert.

Kinder und Jugendliche
In einer randomisierten, offenen, multinationalen Studie mit wiederholter Gabe wurde Esomeprazol über vier Tage jeweils einmal täglich in einer 3-minütigen Injektion verabreicht. Die Studie umfasste insgesamt 59 pädiatrische Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren, von denen 50 Patienten (7 Kinder in der Altersgruppe von 1 bis 5 Jahren) die Studie abschlossen und hinsichtlich der Pharmakokinetik von Esomeprazol untersucht wurden.

Die folgende Tabelle zeigt die systemische Exposition gegenüber Esomeprazol nach intravenöser Gabe durch 3-minütige Injektion bei pädiatrischen Patienten und erwachsenen gesunden Personen. Bei den Werten in der Tabelle handelt es sich um geometrische Mittelwerte (Bereich). Die 20-mg-Dosis für Erwachsene wurde als 30-minütige Infusion verabreicht. Der $C^{ss,\ max}$-Wert wurde in allen pädiatrischen Gruppen 5 Minuten nach der Dosisgabe-gemessen, sowie bei Erwachsenen, welche die 40-mg-Dosis erhielten, 7 Minuten nach Dosisgabe-und bei Erwachsenen, welche die 20-mg-Dosis erhielten, nach Beendigung der Infusion.

Altersgruppe	**Dosisgruppe**	**AUC (Mikromol*h/l)**	**$C_{ss,max}$(Mikromol/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)
12–17 Jahre	20 mg (n = 6)	8,1 (4,7–15,9)	7,1 (4,8–9,0)
	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 der Altersgruppe 0 bis 1 Monat war definiert als Patient mit einem korrigierten Alter von ≥ 32 vollständigen Wochen und < 44 vollständigen Wochen, wobei das berichtigte Alter die Summe aus dem Gestationsalter und dem Alter nach der Geburt in vollständigen Wochen war. Ein Patient aus der Altersgruppe von 1 bis 11 Monaten hatte ein berichtigtes Alter von ≥ 44 vollständigen Wochen.
** Zwei Patienten wurden ausgeschlossen. Bei einem handelte es sich höchstwahrscheinlich um einen langsamen CYP2C19-Metabolisierer und der andere erhielt gleichzeitig eine Behandlung mit einem CYP3A4-Inhibitor.

Modellbasierte Vorhersagen ergeben, dass sich der $C^{ss,max}$-Wert nach intravenöser Gabe von Esomeprazol als 10-minütige, 20-minütige und 30-minütige Infusion im Vergleich zu einer 3-minütigen Injektion über alle Alters- und Dosisgruppen hinweg um durchschnittlich 37 % bis 49 %, 54 % bis 66 % bzw. 61 % bis 72 % verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Schadwirkungen mit möglicher Relevanz für die klinische Anwendung wurden nicht in klinischen Studien, sondern bei Tieren bei Expositionsniveaus ähnlich den klinischen Expositionsniveaus festgestellt: Karzinogenitätsstudien an Ratten mit oraler Verabreichung des racemischen Gemisches zeigten eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide. Diese

Auswirkungen auf den Magen bei der Ratte sind das Ergebnis einer anhaltenden, ausgeprägten Hypergastrinämie als Folge einer verminderten Bildung von Magensäure und werden nach Langzeitbehandlung der Ratten mit Inhibitoren der Magensäuresekretion beobachtet. Im nichtklinischen Programm zur intravenösen Formulierung von Esomeprazol zeigte sich kein Hinweis auf Gefäßreizung, es wurde aber eine leichte entzündliche Reaktion des Gewebes an der Injektionsstelle nach subkutaner (paravenöser) Injektion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat (Ph. Eur.)
Natriumhydroxid (zum Einstellen des pH-Werts) (E524)

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den in Abschnitt 6.6 genannten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

9 Monate

Dauer der Haltbarkeit nach der Rekonstitution
Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 12 Stunden bei 30 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischen Gründen sollte das Produkt sofort verwendet werden.
Die rekonstituierte Lösung sollte vor Licht geschützt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Bei Temperaturen unter 25 °C in der Originalpackung lagern, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5-ml-Durchstechflasche aus Klarglas mit einem Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminium-Kunststoff-Verschlusskappe.

Packungsgröße: 10 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Anwendung einer Sichtprüfung auf Schwebstoffe und Verfärbungen unterzogen werden. Es darf nur eine klare Lösung verwendet werden. Nur zur Einmalanwendung.

Wenn nicht der gesamte rekonstituierte Inhalt der Durchstechflasche benötigt wird, sollte nicht angewendete Lösung den örtlichen Vorschriften entsprechend entsorgt werden.

Injektion, 40 mg
Zur Herstellung einer Injektionslösung (8 mg/ml) 5,2 ml 0,9%ige Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung in die Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol geben. Die rekonstituierte Injektionslösung ist klar und farblos.

Infusion, 40 mg
Zur Herstellung einer Infusionslösung den Inhalt einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol in bis zu 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung auflösen.

Infusion, 80 mg
Zur Herstellung einer Infusionslösung den Inhalt von zwei Durchstechflaschen mit jeweils 40 mg Esomeprazol in bis zu 100 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung auflösen.

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543 JA Nijmegen
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

7003468.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

(siehe Unterschrift)

10. STAND DER INFORMATION