

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 40 mg Esomeprazol (als Natriumsalz).

Ein ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 8 mg.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Weiße bis cremefarbene poröse Masse oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Tillomed wird angewendet bei Erwachsenen zur:

- Magensäurehemmenden Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, wie zum Beispiel:
 - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen,
 - Heilung von Magengeschwüren, im Zusammenhang mit einer nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR)-Therapie,
 - zur Prophylaxe von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie bei Risikopatienten.
- Prophylaxe von erneuten Blutungen im Anschluss an eine therapeutische Endoskopie aufgrund akuter Blutungen von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren.

Esomeprazol Tillomed wird angewendet bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren zur:

- magensäurehemmenden Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, wie zum Beispiel:
 - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit erosiver Refluxösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Magensäurehemmende Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist

Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, können parenteral mit 20 mg bis 40 mg einmal täglich behandelt werden.

Patienten mit Refluxösophagitis müssen mit 40 mg einmal täglich behandelt werden. Patienten, deren Refluxkrankheit symptomatisch behandelt wird, müssen mit 20 mg einmal täglich behandelt werden.

Zur Heilung von Magengeschwüren, im Zusammenhang mit einer nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR)-Therapie, beträgt die übliche Dosis 20 mg einmal täglich. Zur Prophylaxe von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren, im Zusammenhang mit einer NSAR-Therapie, müssen Risikopatienten mit 20 mg einmal täglich behandelt werden.

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

Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren

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

Der parenteralen Behandlung muss eine orale säurehemmende Therapie zur Unterdrückung der Magensäureproduktion folgen.

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Injektion

40 mg-Dosis

5 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) müssen über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden.

20 mg-Dosis

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

Infusion

40 mg-Dosis

Die rekonstituierte Lösung muss über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden.

20 mg-Dosis

Die Hälfte der rekonstituierten Lösung muss über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

80 mg-Bolus-Dosis

Die rekonstituierte Lösung muss über einen Zeitraum von 30 Minuten als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

8 mg/h-Dosis

Die rekonstituierte Lösung muss über einen Zeitraum von 71,5 Stunden als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden (berechnete Infusionsrate von 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3 Dauer der Haltbarkeit).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Aufgrund der begrenzten Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz müssen diese Patienten mit Vorsicht behandelt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

GERD: Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf die maximale tägliche Dosis 20 mg Esomeprazol nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Dosierung

Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 18 Jahren

Magensäurehemmende Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist

Als Teil einer vollen Behandlungsperiode für gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) können Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, parenteral einmal täglich behandelt werden (siehe Dosierungen in der untenstehenden Tabelle).

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

Empfohlene intravenöse Dosierung von Esomeprazol

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

Art der Anwendung

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Injektion

40 mg-Dosis

5 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) müssen über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten als intravenöse Injektion verabreicht werden.

20 mg-Dosis

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

10 mg-Dosis

1,25 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) müssen als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

Infusion

40 mg-Dosis

Die rekonstituierte Lösung muss über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden.

20 mg-Dosis

Die Hälfte der rekonstituierten Lösung muss über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

10 mg-Dosis

Ein Viertel der rekonstituierten Lösung muss über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, 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

Wenn Alarmzeichen auftreten (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederkehrendes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem Magengeschwür, muss eine Bösartigkeit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol die Symptome lindern und eine Diagnose verzögern kann.

Gastrointestinale Infektionen

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

Resorption von Vitamin B12

Esomeprazol kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B12 (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-B12-Aufnahme beachtet werden.

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpenhemmern (PPIs) wie Esomeprazol behandelt wurden.

Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Ermüdung, Tetanie, Delirium, Krampfanfällen, 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 PPIs. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), muss das medizinische Fachpersonal vor und periodisch während der Behandlung mit PPIs 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 % bis 40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko müssen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium 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 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 mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wird die Kombination von Atazanavir mit 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 darf nicht überschritten werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Esomeprazol muss die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, 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 muss von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich 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, muss die Behandlung mit Esomeprazol mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Proteasehemmer

Es ist über Interaktionen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische 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 Absorption des Proteasehemmers verändern. Andere mögliche Interaktionsmechanismen beruhen auf der Hemmung von CYP2C19.

Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 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 % bis 39 % und die mittleren AUC-, C_{max} - und C_{min} -Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75 % bis 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) und 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 % bis 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 PPIs 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. Die Tacrolimus-Konzentrationen und die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) müssen verstärkt überwacht und die Tacrolimus-Dosierung bei Bedarf angepasst werden.

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Die Suppression von Magensäure während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonenpumpenhemmern (PPIs) 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 müssen bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel muss dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

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

Diazepam

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

Phenytoin

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

Voriconazol

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Voriconazol erhöhte die C_{max} von Voriconazol (ein 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 freiwilligen Probanden führte die gleichzeitige orale Anwendung von 40 mg Esomeprazol und Cisaprid zu einer 32 %-igen Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um 31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die leichte Verlängerung des QTc-Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid allein beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht zu.

Warfarin

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger oraler Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des akzeptierten Bereiches. Jedoch wurde seit Markteinführung der oralen Darreichungsform von Esomeprazol bei der gleichzeitigen Behandlung über einige 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 Acetylsalicylsäure 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 + Acetylsalicylsäure) 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 muss von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktion

Amoxicillin oder 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.

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Arzneimittel

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 hemmen

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige orale Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (zweimal 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_τ von Eomeprazol 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, muss jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 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

Die klinischen Daten über die Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Weitergehende Erfahrungen an schwangeren Frauen (zwischen 300 bis 1000 Schwangerschaftsausgänge) deuten nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin.

Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von Anwendungen des razemischen Gemischs Eomeprazol in der Schwangerschaft zeigen kein Fehlbildungsrisiko oder fetale Toxizität. Tierexperimentelle Studien mit Eomeprazol zeigten weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung in Bezug auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Das Arzneimittel ist Schwangeren nur mit Vorsicht zu verschreiben.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Eomeprazol in die Muttermilch übergeht. Es liegen nur unzureichende Daten in Bezug auf den Auswirkungen von Eomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge vor. Eomeprazol soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch von Eomeprazol zeigen bei oraler Verabreichung keinen Hinweis auf eine mögliche Auswirkung auf die Fertilität.

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

Esomeprazol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindelgefühl (gelegentlich) und verschwommenes Sehen (gelegentlich) wurden beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In klinischen Studien sowie seit Markteinführung waren Kopfschmerz, Abdominalschmerz, Diarrhoe und Übelkeit bei den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen. 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 oral oder intravenös angewendetem Esomeprazol sowie seit Markteinführung der oralen Darreichungsform festgestellt bzw. vermutet worden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Peripheres Ödeme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwere Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Agitiertheit, Verwirrtheit, Depression
	Sehr selten	Aggression, Halluzinationen
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindelgefühl, Parästhesie, Somnolenz
	Selten	Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Abdominalschmerz, Obstipation, Diarrhoe, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Stomatitis, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit und ohne Ikterus
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Häufig	Reaktionen an der Verabreichungsstelle*
	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria
	Selten	Alopezie, Photosensitivität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Epidermolysis acuta toxica (<i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematoses (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	Muskuläre Schwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

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

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

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine randomisierte, multinationale *Open-Label*-Studie zur Bestimmung der Pharmakokinetik nach wiederholter intravenöser einmal täglicher Gabe von Esomeprazol für 4 Tage bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Insgesamt wurden die Daten von 57 Patienten (8 Kinder in der Altersgruppe 1 bis 5 Jahren) in die Sicherheitsauswertung aufgenommen. Die Ergebnisse zur Sicherheit stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol überein und es gab keine Hinweise auf neue Sicherheitsbedenken.

In sehr seltenen Fällen kann Esomeprazol Tillomed die weißen Blutkörperchen beeinflussen und zu einer Immunschwäche führen. Wenn Sie eine Infektion mit Symptomen wie Fieber und einem stark reduzierten allgemeinen Gesundheitszustand haben oder Fieber mit Symptomen einer lokalen Infektion, wie Schmerzen im Nacken, Rachen, Mund oder Schwierigkeiten beim Wasserlassen,

müssen Sie Ihren Arzt so schnell wie möglich aufsuchen. Er wird dann schnellstmöglich ein Fehlen an weißen Blutkörperchen (Agranulozytose) durch einen Bluttest ausschließen. Es ist wichtig, dass Sie Ihren Arzt über die von Ihnen zurzeit eingenommenen Medikamente informieren.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei peptischem Ulkus und gastrooesophagealer Refluxkrankheit, Protonenpumpenhemmer; ATC-Code: A02BC05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und reduziert die Sekretion von Magensäure über einen speziellen, gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Die pharmakodynamischen Aktivitäten des S- und R-Isomers von Omeprazol sind ähnlich.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wird der intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Die Wirkung ist bei oraler und intravenöser Anwendung ähnlich.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis nach oraler Anwendung von

Esomeprazol gezeigt werden.

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

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

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten klinischen Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb charakterisiert wurden (9 %, 43 %, 38 % und 10 %), zufällig ausgewählt, um mit Esomeprazol Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) behandelt zu werden. Im Anschluss an die endoskopische Hämostase erhielten die Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 8 mg/h über einen Zeitraum von 72 Stunden, oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der initialen 72-Stunden-Phase erhielten alle Patienten *open-label* 27 Tage lang eine orale Gabe von 40 mg Esomeprazol zur Hemmung der Magensäure. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe im Vergleich zu 10,3 % in der mit Placebo behandelten Gruppe auf. Am Tag 30 nach der Behandlung kamen erneute Blutungen bei 7,7 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe vs. 13,6 % in der Gruppe, die Placebo erhielt, vor.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. 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 Serumgastrinwerten in Zusammenhang steht. Es wird davon ausgegangen, dass dieser Befund keine klinische Relevanz hat.

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

Ein verringerter Säuregrad im Magen erhöht – unabhängig von den möglichen Ursachen (einschließlich 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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

Biotransformation

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechslung 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, die so genannten „*extensive metabolisers*“ (schnelle Verstoffwechsler).

Die Gesamtplasma-*Clearance* beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachgabe. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne dass eine Tendenz zur Kumulation bei einmal täglicher Verabreichung besteht.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäuresekretion. Fast 80 % einer oralen Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden, der übrige Teil mit den Fäzes. Weniger als 1 % der Ausgangssubstanz ist im Urin nachweisbar.

Linearität/Nicht-Linearität

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

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

Besondere Patientengruppen

Langsame Verstoffwechsler

Ungefähr 2,9 % ± 1,5 % der Bevölkerung haben kein funktionstüchtiges CYP2C19-Enzym und sind daher so genannte „*poor metabolisers*“ (langsame Verstoffwechsler). Bei diesen Personen wird der Stoffwechsel von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich über CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche totale Bioverfügbarkeit bei den „*poor metabolisers*“ ungefähr um 100 % höher als bei Personen mit einem schnell arbeitenden CYP2C19-Enzym („*extensive metabolisers*“). Die durchschnittlichen maximalen Plasmakonzentrationen waren ungefähr um 60 % erhöht. Bei der intravenösen Anwendung von Esomeprazol wurden ähnliche Unterschiede beobachtet. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht

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

Eingeschränkte Leberfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der totalen Bioverfügbarkeit von Esomeprazol auftritt. Daher dürfen GERD-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Bei Patienten mit blutenden Geschwüren und stark eingeschränkter Leberfunktion kann im Anschluss an eine initiale Bolus-Dosis von 80 mg eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosis von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden ausreichend sein. Esomeprazol oder seine wichtigsten Metaboliten zeigen keine Tendenz zur Kumulation bei einmal täglicher Dosierung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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 bis 80 Jahre) nicht signifikant verändert.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, multinationalen *Open-Label* Dosis-Wiederholungs-Studie wurde Esomeprazol einmal täglich als 3-minütige Injektion über 4 Tage verabreicht. Die Studie wurde insgesamt bei 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt. 50 Patienten (7 Kinder in der

Altersgruppe 1 bis 5 Jahren) beendeten die Studie und ihre Daten wurden bezüglich der Pharmakokinetik von Esomeprazol ausgewertet.

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

Altersgruppe	Dosierungsgruppe	AUC ($\mu\text{mol}\times\text{h/l}$)	$C_{SS, \max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0 bis 1 Monate*	0,5 mg/kg (n = 6)	7,5 (4,5 - 20,5)	3,7 (2,7 - 5,8)
1 bis 11 Monate*	1,0 mg/kg (n = 6)	10,5 (4,5 - 22,2)	8,7 (4,5 - 14,0)
1 bis 5 Jahre	10 mg (n = 7)	7,9 (2,9 - 16,6)	9,4 (4,4 - 17,2)
6 bis 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 bis 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 in der Altersgruppe 0 bis zu 1 Monat war definiert als Patient mit einem korrigierten Alter von ≥ 32 vollendeten Wochen und < 44 vollendeten Wochen, wobei als korrigiertes Alter die Summe aus der Schwangerschaftsdauer und dem Alter nach der Geburt in vollendeten Wochen definiert war. Ein Patient in der Altersgruppe 1 bis 11 Monate hatte ein korrigiertes Alter von ≥ 44 vollendeten Wochen.

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

Modellbasierte Voraussagen zeigen, dass $C_{SS, \max}$ nach intravenöser Verabreichung von Esomeprazol als 10-minütige, 20-minütige oder 30-minütige Infusion gegenüber einer 3-minütigen Injektion im Mittel um jeweils 37 % bis 49 %, 54 % bis 66 % und 61 % bis 72 % geringer ausfällt. Dies gilt für alle verglichenen Altersgruppen und Dosierungsgruppen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem oral angewendeten razemischen Gemisch wurden eine Hyperplasie der ECL-Zellen im Magen und Karzinoide festgestellt. Diese Wirkungen im Rattenmagen sind das Ergebnis einer andauernden ausgeprägten Hypergastrinämie infolge der verringerten Magensäureproduktion. Sie werden bei der Ratte nach einer Langzeitbehandlung mit Hemmern der Magensäuresekretion beobachtet. Im nichtklinischen Programm zur intravenösen Anwendung von Esomeprazol zeigte sich kein Hinweis auf Gefäßschäden, es wurde aber eine leichte entzündliche Reaktion des Gewebes an der Injektionsstelle nach subkutaner (paravenöser) Injektion beobachtet (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

21 Monate

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Nicht im Kühlschrank lagern.

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für 12 Stunden bei 30 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht soll die rekonstituierte Lösung sofort verwendet werden, es sei denn, das Rekonstitutions-Verfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Durchstechflaschen können jedoch bei normaler Innenbeleuchtung bis zu 24 Stunden außerhalb des Umkartons gelagert werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit einem dunkelgrauen Bromobutyl-Gummistopfen und versiegelt mit einem lila- farbigen *Flip-off*-Aluminiumverschluss.

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 10 und 50 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung soll vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nur eine klare Lösung darf angewendet werden. Nur zur einmaligen Anwendung.

Wenn nicht der gesamte rekonstituierte Inhalt der Durchstechflasche benötigt wird, ist nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Injektion 40 mg

Die Injektionslösung (8 mg/ml) wird hergestellt, indem 5 ml einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol zugegeben wird.

Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis schwach gelb.

Infusion 40 mg (400 Mikrogramm/ml oder 0,4 mg/ml)

Die Infusionslösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol in 5 ml Natriumchloridlösung zur Infusion, 9 mg/ml (0,9 %), gelöst wird. Die rekonstituierte Lösung muss anschließend mit bis zu 100 ml Natriumchloridlösung zur Infusion, 9 mg/ml (0,9 %), weiter verdünnt werden.

Infusion 80 mg (800 Mikrogramm/ml oder 0,8 mg/ml)

Die Infusionslösung wird hergestellt, indem der Inhalt von zwei Durchstechflaschen mit jeweils 40 mg Esomeprazol in bis zu 100 ml einer 0,9 %-igen Natriumchlorid-Lösung zur intravenösen Anwendung aufgelöst wird.

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos bis schwach gelb.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a,
12529 Schönefeld
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.:139302

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.12.2019

10. STAND DER INFORMATION

12.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.