

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nexium i.v. 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Trockenstechampulle enthält 40 mg Esomeprazol (als Natriumsalz).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält < 1 mmol Natrium (23 mg) pro 40 mg, d.h. es ist weitgehend 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

Nexium zur Injektion und Infusion ist indiziert bei Erwachsenen für

- eine gastrisch-säuresuppressive Therapie, wenn eine orale Verabreichung nicht möglich ist, wie zum Beispiel:
 - Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.
 - Heilung von Ulcus ventriculi im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie.
 - Vorbeugung von Ulcus ventriculi und Ulcus duodeni im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie bei Risikopatienten.
- Vorbeugung des Wiederauftretens von Blutungen nach endoskopischer Hämostase von akut blutenden Ulcus ventriculi oder Ulcus duodeni.

Nexium zur Injektion und Infusion ist indiziert bei Kinder und Jugendliche (Alter 1-18 Jahre) für

- eine gastrisch-säuresuppressive Therapie, wenn eine orale Verabreichung nicht möglich ist, wie zum Beispiel:
 - Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Gastrisch-säuresuppressive Behandlung, wenn eine orale Behandlung nicht möglich ist

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

behandelt werden. Patienten, die wegen einer Refluxerkrankung symptomatisch behandelt werden, sollen mit 20 mg einmal täglich behandelt werden. Zur Heilung von *Ulcus ventriculi* im Zusammenhang mit NSAID-Therapie beträgt die übliche Dosis 20 mg einmal täglich. Zur Vorbeugung von *Ulcus ventriculi* und *Ulcus duodeni* im Zusammenhang mit einer NSAID-Therapie, sollten Risikopatienten mit 20 mg einmal täglich behandelt werden. Gewöhnlich ist die intravenöse Behandlungsdauer kurz und es soll so bald wie möglich auf die orale Behandlung umgestellt werden.

Vorbeugung des Wiederauftretens von blutenden *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni*

Nach endoskopischer Behandlung von akut blutenden *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni* werden 80 mg als Bolus-Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer 3-tägigen (72 Stunden) intravenösen Infusion von 8 mg/h, verabreicht.

An diese parenterale Behandlung schließt eine orale Therapie zur Säuresuppression an.

Art der Anwendung

Siehe Abschnitt 6.6 für die Herstellung der rekonstituierten Lösung

Injektion

40 mg-Dosis

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

20 mg-Dosis

2,5ml oder die Hälfte der rekonstituierten Lösung (8mg/ml) soll als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

Infusion

40 mg-Dosis

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

20 mg-Dosis

Die Hälfte der rekonstituierten Lösung soll als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

80 mg-Bolus-Dosis

Die rekonstituierte Lösung wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht.

8 mg/h-Dosis

Die rekonstituierte Lösung wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 71,5 Stunden (entspricht einer Infusionsrate von 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3 für Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung) verabreicht.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich. Aufgrund begrenzter Erfahrungen bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung sind solche Patienten mit Vorsicht zu behandeln (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

GERD

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf eine Höchstdosis von 20 mg Nexium nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

Blutende Ulcera

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung nicht erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann nach anfänglicher Bolus-Infusion von 80 mg Nexium eine weiterführende intravenöse Infusion von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden angebracht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche (Alter 1-18 Jahre)

Gastrisch-säuresuppressive Therapie, wenn eine orale Verabreichung nicht möglich ist

Patienten, die Arzneimittel nicht oral einnehmen können, können einmal täglich parenteral behandelt werden, als Teil ihrer Gesamtbehandlung für GERD (siehe Dosierungstabelle unten).

Gewöhnlich ist die intravenöse Behandlungsdauer kurz und es soll so bald wie möglich auf die orale Behandlung umgestellt werden.

Empfohlene intravenöse Esomeprazol Dosierung

Alter	Behandlung bei Patienten mit Ösophagitis	Behandlung der GERD Symptome
1-11 Jahre	Körpergewicht < 20kg: 10mg einmal täglich Körpergewicht > 20kg: 10mg oder 20mg einmal täglich	10mg einmal täglich
12-18 Jahre	40mg einmal täglich	20mg einmal täglich

Art der Anwendung

Siehe Abschnitt 6.6 für die Zubereitung der rekonstituierten Lösung

Injektion

40 mg-Dosis

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

20 mg-Dosis

2,5ml oder die Hälfte der rekonstituierten Lösung (8mg/ml) soll als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

10 mg-Dosis

1,25ml der rekonstituierten Lösung (8mg/ml) soll als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von mindestens 3 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

Infusion

40 mg-Dosis

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

20 mg-Dosis

Die Hälfte der rekonstituierten Lösung soll als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

10 mg-Dosis

Ein Viertel der rekonstituierten Lösung soll als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten verabreicht werden. Nicht verbrauchte Lösung soll entsorgt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Auftreten von beunruhigenden Symptomen (z.B. deutlichem unbeabsichtigten Gewichtsverlust, wiederholtem Erbrechen, Dysphagie, Bluterbrechen oder Blutstuhl) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bekanntem Magengeschwür muss eine bösartige Krankheit ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Nexium Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

Gastrointestinale Infektionen:

Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z. B. *Salmonella* oder *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1), führen.

Resorption von Vitamin B 12:

Esomeprazol, kann so wie alle säureblockierenden Arzneimittel, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin), aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie, verringern. Darauf muss bei Patienten mit geringen Vitamin B12-Speichern oder bei Patienten mit einem Risiko für reduzierte Vitamin B12 Resorption während einer Langzeitbehandlung geachtet werden.

Hypomagnesiämie:

Bei Patienten, die mit PPI's (Protonenpumpenhemmern) wie Esomeprazol über eine Zeitdauer von mindestens 3 Monaten, in den meisten Fällen aber 1 Jahr lang behandelt wurden, gab es Berichte von schwerer Hypomagnesiämie. Schwere Erscheinungsformen einer Hypomagnesiämie wie Müdigkeit, Tetanie, Delirium, Krämpfe, Schwindel und ventrikuläre Arrhythmie können auftreten. Sie können schleichend beginnen und übersehen werden. Bei den meisten der betroffenen Patienten besserte sich die Hypomagnesiämie nach Zufuhr von Magnesium und Abbruch der PPI-Behandlung. Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs gemeinsam mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen

können (z.B. Diuretika), soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Frakturrisiko:

Protonenpumpenhemmer können, besonders wenn sie in hohen Dosen und über einen langen Zeitraum (> 1 Jahr) angewendet werden, das Frakturrisiko an Hüft- bzw. Handgelenk und an der Wirbelsäule leicht erhöhen, insbesondere bei älteren Personen oder bei Personen mit anderen bekannten Risikofaktoren. Beobachtungsstudien weisen darauf hin, dass Protonenpumpenhemmer das allgemeine Risiko für Frakturen um 10-40% erhöhen können. Ein Teil dieses Anstiegs kann durch andere Risikofaktoren verursacht werden. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen gemäß den aktuellen klinischen Richtlinien behandelt werden und ausreichend mit Calcium und Vitamin D versorgt werden.

Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Nexium 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). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich angesehen wird, wird eine sorgfältige klinische Überwachung in Kombination mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit der Gabe von 100 mg Ritonavir empfohlen; es sollten nicht mehr als 20 mg Esomeprazol angewendet werden.

Esomeprazol ist ein CYP2C19 Inhibitor. Bei Beginn oder Beendigung einer Behandlung mit Esomeprazol muss auf eine mögliche Wechselwirkung mit Arzneispezialitäten, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, geachtet werden. Es wurde eine Wechselwirkung zwischen Clopidogrel und Esomeprazol festgestellt (siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist unsicher. Als Vorsichtsmaßnahme sollte eine gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel vermieden 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 Anwendung von Esomeprazol erfolgen.

Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumore beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Nexium mindestens fünf Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrin Spiegel 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 Substanzen

Proteaseinhibitoren:

Es wurde über eine Interaktion von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet. Die klinische Bedeutung und der Mechanismus dieser berichteten Wechselwirkungen sind nicht immer bekannt. Der erhöhte pH im Magen während der Behandlung mit Omeprazol kann die Resorption der Proteasehemmer verändern. Andere mögliche Wechselwirkungsmechanismen laufen über eine Hemmung des Enzyms 'CYP 2C19'.

Wurden Atazanavir und Nelfinavir zusammen mit Omeprazol verabreicht, kam es zu verminderten Serumspiegeln. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Omeprazol (40 mg täglich) mit Atazanavir (300 mg)/Ritonavir (100 mg) kam es bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Reduktion der Atazanavir Aufnahme (ungefähr 75% Abfall in AUC, C_{max} and C_{min}). Eine Erhöhung der Atazanavir Dosis auf 400 mg führte nicht zu einer Kompensation der durch Omeprazol verringerten Atazanavir Aufnahme. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg 1mal täglich) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer um ca. 30% verringerten Aufnahme von Atazanavir im Vergleich zu der Aufnahme, die mit einer 1mal täglichen Gabe von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg ohne Omeprazol 20 mg beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg 1mal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir AUC, C_{max} und C_{min} um 36-39 % und die mittlere AUC, C_{max} und C_{min} des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92%. 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).

Für Saquinavir (zusammen mit Ritonavir) wurden während der gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg 1mal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100%) berichtet. Die Behandlung mit Omeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Darunavir (zusammen mit Ritonavir) und Amprenavir (zusammen mit Ritonavir). Die Behandlung mit Esomeprazol 20 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Amprenavir (zusammen mit und ohne Ritonavir). Die Behandlung mit Omeprazol 40 mg 1mal täglich hatte keine Auswirkung auf die Aufnahme von Lopinavir (zusammen mit Ritonavir).

Methotrexat:

Bei gleichzeitiger Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren wurde bei manchen Patienten über einen erhöhten Methotrexat-Spiegel berichtet. Bei hochdosierten Methotrexat-Verabreichungen sollte eine vorübergehende Esomeprazol-Beendigung in Betracht gezogen werden.

Tacrolimus:

Bei der gleichzeitigen Verabreichung mit Esomeprazol wurde über einen Anstieg der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Die Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) sollten verstärkt kontrolliert und die Tacrolimus-Dosis sollte gegebenenfalls angepasst werden.

Arzneimittel mit pH abhängiger Resorption

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während der Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren kann die Resorption von Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption im Magen verringern oder erhöhen. Sowie mit anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimittel wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib verringert werden, während die Resorption von Arzneimitteln wie Digoxin erhöht wird. Die gleichzeitige Behandlung von gesunden Probanden mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden). Toxizität von Digoxin wurde selten gemeldet. Vorsicht

ist jedoch geboten während der Behandlung von älteren Patienten mit hohen Esomeprazol-Dosen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Digoxin sollte dann verstärkt durchgeführt werden.

Arzneimittel, die durch CYP2C19 metabolisiert werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, das Enzym, von welchem Esomeprazol hauptsächlich metabolisiert wird. Bei der Kombination von Esomeprazol mit Substanzen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, wie Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin etc., kann daher die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht und eine Dosisreduktion erforderlich sein. Es wurden keine *in vivo* Interaktionsstudien mit der hochdosierten intravenösen Therapie (80 mg + 8 mg/h) durchgeführt. Während dieser Behandlungszeit kann die Wechselwirkung von Esomeprazol mit Wirkstoffen, die über CYP2C19 metabolisiert werden, verstärkt werden. Während der ersten 3 intravenösen Behandlungstage sind die Patienten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen.

Diazepam:

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer 45%-igen Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrates Diazepam.

Phenytoin:

Gleichzeitige orale Verabreichung von 40 mg Esomeprazol und Phenytoin führte zu einem 13%-igen Anstieg des Trough-Plasmaspiegels von Phenytoin bei Patienten mit Epilepsie. Es wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen von Phenytoin zu überwachen, wenn die Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder abgesetzt wird.

Voriconazol:

Omeprazol (40 mg 1 mal täglich) führte zu einer Erhöhung der Werte für C_{max} und AUC_{τ} von Voriconazol (einem CYP2C19 Substrat) um 15% bzw. 41%.

Cilostazol:

Omeprazol sowie Esomeprazol sind Hemmer von CYP2C19. Omeprazol, das gesunden Probanden in einer Cross-Over-Studie in einer Dosis von 40 mg gegeben wurde, erhöhte C_{max} und AUC von Cilostazol um 18% bzw. 26% und die eines seiner aktiven Metaboliten um 29% bzw. 69%.

Cisaprid:

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 40 mg Esomeprazol und Cisaprid führte bei gesunden Probanden zu einer 32%-igen Zunahme der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und zu einer 31%-igen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$), aber zu keiner signifikanten Zunahme der Spitzen-Plasmaspiegel von Cisaprid. Das leicht verlängerte QTc-Intervall, das nach der Verabreichung von Cisaprid alleine beobachtet wurde, war bei Verabreichung von Cisaprid in Kombination mit Esomeprazol nicht weiter verlängert.

Warfarin:

Die gleichzeitige orale Verabreichung von 40 mg Esomeprazol bei Patienten in einer klinischen Studie, die mit Warfarin behandelt wurden, zeigte, dass die Koagulationszeit innerhalb des akzeptierten Bereichs bleibt. Dennoch gab es nach der Zulassung von oralem Esomeprazol bei gleichzeitiger Behandlung einige isolierte Fälle von erhöhter INR (International Normalised Ratio) von klinischer Bedeutung. Eine Überwachung wird zu Beginn und am Ende einer gleichzeitigen Behandlung mit Esomeprazol während einer Behandlung mit Warfarin oder anderen Cumarinderivaten empfohlen.

Clopidogrel:

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden haben eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Initialdosis/ 75 mg Erhaltungsdosis täglich) und Esomeprazol (40 mg p.o. täglich) gezeigt. Hierbei kam es zu einer Erniedrigung der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel um durchschnittlich 40% und daraus resultierend zu einer Abnahme der maximalen Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) um durchschnittlich 14%.

In einer Studie an gesunden Probanden kam es zu einer 40 prozentigen Abnahme der Exposition mit dem aktiven Metaboliten von Clopidogrel, wenn eine Fixdosiskombination von 20mg Esomeprazol und 81mg Acetylsalicylsäure gemeinsam mit Clopidogrel verabreicht wurde im Vergleich zur alleinigen Clopidogreleinnahme. Die maximale Inhibition der Plättchenaggregation (ADP induziert) war jedoch in der Clopidogrel-Gruppe und jener mit gemeinsamer Gabe von Clopidogrel und dem Kombinationsprodukt (Esomeprazol + ASS) gleich.

Beobachtungs- und klinische Studien ergaben eine widersprüchliche Datenlage bezüglich der klinischen Auswirkung der PK/PD-Interaktion von Esomeprazol auf schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse. Als Vorsichtsmaßnahme sollte die gleichzeitige Verabreichung von Clopidogrel vermieden werden.

Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktionen:

Amoxicillin und Chinidin:

Esomeprazol zeigte keine klinisch relevanten Wirkungen auf die Pharmakokinetik von Amoxicillin und Chinidin.

Naproxen oder Rofecoxib:

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und entweder Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, konnten keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt werden.

Wirkungen anderer Substanzen auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren

Esomeprazol wird über CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige orale Verabreichung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Inhibitor Clarithromycin (500 mg zweimal täglich) führte zu einer Verdoppelung der Esomeprazol-Exposition (AUC). Die gleichzeitige Verabreichung von Esomeprazol und einem kombinierten Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4 kann mehr als eine Verdoppelung des Esomeprazol Spiegels bewirken. Die Plasmakonzentrations-Zeit Kurve, AUC_T, von Eomeprazol wurde durch Voriconazol, einem Inhibitor von CYP2C19 und CYP3A4, um 280% erhöht. Eine Dosisanpassung von Esomeprazol ist in diesen Fällen normalerweise nicht nötig. Trotzdem muss eine Dosisanpassung bei der Langzeitbehandlung von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz in Betracht gezogen werden.

Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren:

Arzneimittel die bekanntlich CYP2C19 oder CYP3A4 oder beide induzieren (wie Rifampicin und Johanniskrautpräparate) können durch Steigerung des Esomeprazol Metabolismus zu einem verringerten Esomeprazol-Blutspiegel führen.

Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es gibt nur begrenzte Daten von der Anwendung von Nexium während der Schwangerschaft. Für das razemische Gemisch Eomeprazol gibt es eine größere Menge an Daten aus epidemiologischen Studien zur Exposition während der Schwangerschaft, welche weder auf malformative, noch auf fetotoxische Effekte hinweisen. Tierstudien mit Eomeprazol weisen weder auf direkte noch indirekte schädliche Wirkungen hinsichtlich der embryonalen/fötalen Entwicklung hin. Tierstudien mit dem entsprechenden Razemat weisen auf keine direkten oder indirekten schädlichen Wirkungen hinsichtlich der Schwangerschaft, der Geburt oder der postnatalen Entwicklung hin. Bei der Verschreibung von Nexium an schwangere Frauen ist Vorsicht geboten.

Eine geringe Datenmenge von schwangeren Frauen (300 – 1000 Schwangerschafts-Outcomes) zeigt keine malformative oder fötale/neonatale Toxizität von Esomeprazol.

Tierstudien zeigen keine direkten oder indirekten schädlichen Effekte hinsichtlich Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die menschliche Muttermilch gelangt. Es sind nur unzureichende Daten über die Effekte von Esomeprazol auf Neugeborene/Kleinkinder verfügbar. Esomeprazol sollte daher in der Stillzeit nicht verabreicht werden.

Fertilität:

Tierstudien mit dem razemischen Gemisch Omeprazol 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 Schwindel (gelegentlich) und Sehstörungen (gelegentlich) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht fahren oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

Kopfschmerzen, Abdominalschmerzen, Diarrhö und Übelkeit gehören zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien (und nach Markteinführung). Außerdem ist das Sicherheitsprofil für die unterschiedlichen Verabreichungsformen, Indikationen, Altersgruppen und Patientenpopulationen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen identifiziert.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Laufe von klinischen Studien (orale oder parenterale Anwendung) oder nach der Zulassung bei oraler Esomeprazol-Gabe erkannt oder vermutet.

Die Nebenwirkungen wurden nach ihrer Häufigkeit wie folgt gereiht: Sehr häufig ($>1/10$), Häufig ($\geq 1/100$, $<1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $<1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $<1/1000$); sehr selten ($<1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

Erkrankungen des Immunsystems:

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen wie z.B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Gelegentlich: Peripheres Ödem

Selten: Hyponatriämie

Nicht bekannt: Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); schwere Hypomagnesiämie kann mit Hypocalciämie korrelieren. Hypomagnesiämie kann auch mit Hypokaliämie assoziiert sein.

Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich: Insomnie

Selten: Agitation, Verwirrung, Depression

Sehr selten: Aggression, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerz

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Somnolenz

Selten: Geschmacksstörungen

Augenerkrankungen:

Gelegentlich: Verschwommenes Sehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Vertigo

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Selten: Bronchospasmen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Abdominalschmerzen, Konstipation, Diarrhö, Flatulenz, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)

Gelegentlich: Trockener Mund

Selten: Stomatitis und gastrointestinale Candidiasis

Nicht bekannt: mikroskopische Kolitis

Leber- und Gallenerkrankungen:

Gelegentlich: Erhöhte Leberenzyme

Selten: Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorher bestehender Leberkrankheit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Reaktionen am Verabreichungsort*

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Exanthem, 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 erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Gelegentlich: Frakturen der Hüfte, des Handgelenks oder der an Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Arthralgie, Myalgie

Sehr selten: Muskelschwäche

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Sehr selten: Interstitielle Nephritis, bei einigen Patienten wurde über gleichzeitiges Nierenversagen berichtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

Sehr selten: Gynäkomastie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Selten: Unwohlsein, verstärktes Schwitzen

*Reaktionen am Verabreichungsort wurden vor allem in einer Studie mit hohen Dosierungen über einen Zeitraum von 3 Tagen (72 Stunden) beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Irreversible Sehstörungen wurden in Einzelfällen bei Patienten in kritischem Krankheitszustand, die Omeprazol (das Razemat) als intravenöse Injektion erhielten, besonders bei hohen Dosen beobachtet. Es wurde jedoch kein kausaler Zusammenhang hergestellt.

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, nicht-verblindete, multinationale Studie wurde bei pädiatrischen Patienten (Alter zwischen 0 und 18 Jahren) durchgeführt, um die Pharmakokinetik der einmal täglich wiederholten intravenösen Esomeprazol Dosis über 4 Tagen zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Es waren insgesamt 57 Patienten (8 Kinder der Altersgruppe 1-5 Jahre) in der Studie zur Evaluation der Sicherheit involviert. Die Werte waren mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol konsistent und keine neuen Warnsignale wurden identifiziert.

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:

Österreich

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

4.9 Überdosierung

Es gibt bis heute sehr limitierte Erfahrung mit einer beabsichtigten Überdosierung. Die Symptome, die in Zusammenhang mit einer oralen Dosis von 280 mg beschrieben wurden, sind gastrointestinale Symptome und Schwäche. Einzelne orale Dosen von 80 mg Esomeprazol und intravenöse Dosen von 308 mg Esomeprazol über 24 Stunden waren ohne Folgen. Es ist kein spezifisches Antidot bekannt. Esomeprazol ist stark proteingebunden und ist daher nicht leicht dialysierbar. Wie bei jeder Überdosierung soll die Behandlung symptomatisch erfolgen und allgemeine unterstützende Maßnahmen sollen 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 verringert die Magensäuresekretion aufgrund eines spezifisch gezielten Wirkmechanismus. Es ist ein spezifischer Protonenpumpenhemmer in der Parietalzelle. Beide, das R-Isomer und das S-Isomer von Omeprazol haben eine ähnliche pharmakodynamische Aktivität.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkung

Nach 5-tägiger oraler Verabreichung von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol wird ein intragastrischer pH-Wert über 4 erreicht, der über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 Stunden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 24 Stunden bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit (GERD) gehalten werden kann. Die Wirkung ist ähnlich, unabhängig davon, ob Esomeprazol oral oder intravenös verabreicht wird.

Bei Verwendung der AUC als Surrogat-Parameter für die Plasmakonzentration konnte eine Beziehung zwischen der Säuresekreteionshemmung und der Exposition nach der oralen Gabe mit Esomeprazol gezeigt werden.

Während intravenöser Verabreichung von 80 mg Esomeprazol als Bolus-Infusion über 30 Minuten, gefolgt von einer intravenösen Infusion von 8 mg/h über 23,5 Stunden, konnte bei gesunden Probanden der intragastrische pH, innerhalb von 24 Stunden, durchschnittlich für 21 Stunden bzw. 11-13 Stunden über 4 bzw. über 6 gehalten werden.

Eine orale Gabe von 40 mg Esomeprazol führte bei ca. 78% der Patienten zu einer Abheilung der Refluxösophagitis nach 4 Wochen, bei ca. 93% nach 8 Wochen.

In einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch nachgewiesenen peptischen Ulcus Blutungen, charakterisiert als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb (entsprechend 9 %, 43 %, 38 % bzw. 10 %), der Studiengruppe mit Nexium-Lösung zur Infusion (n=375) oder Placebo (n=389) zugeordnet. Nach erfolgter endoskopischer Hämostase wurde den Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über 30 Minuten gefolgt von einer 72-stündigen Infusion von 8 mg pro Stunde oder Placebo verabreicht. Im Anschluss an diese ersten 72 Stunden der Behandlung erhielten alle Patienten zur Säuresuppression 40 mg Nexium oral über einen Zeitraum von 27 Tagen. Innerhalb von 3 Tagen kam es bei 5,9 % der Nexium behandelten Patienten bzw. bei 10,3 % der Placebo behandelten Patienten erneut zu Blutungen. 30 Tage nach erfolgter Hämostase lag die Häufigkeit des Wiederauftretens von Blutungen bei 7,7 % in der Nexium-behandelten Gruppe gegenüber 13,6 % in der Placebo-behandelten Gruppe.

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

Eine erhöhte Anzahl von ECL-Zellen (möglicherweise aufgrund der erhöhten Serumgastrinspiegel) wurde sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen während der Langzeitbehandlung mit Esomeprazol beobachtet. Diese Ergebnisse werden als nicht klinisch relevant betrachtet.

Während der oralen Langzeitbehandlung mit antisekretorischen Arzneimitteln wurde das Auftreten von gastrischen Glandularzysten in einer etwas erhöhten Häufigkeit beobachtet. Diese Veränderungen sind eine physiologische Folge der ausgeprägten Säuresekreteionshemmung, sind gutartig und anscheinend reversibel.

Eine Reduktion der Magensäure, aufgrund der Wirkung von Protonenpumpeninhibitoren, führt zu einer Erhöhung der normal im Gastrointestinal-Trakt vorkommenden Bakterien. Die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren kann zu einem leicht erhöhten Risiko von gastrointestinalen Infektionen, z. B. *Salmonella* oder *Campylobacter* und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch *Clostridium difficile*, führen.

Kinder und Jugendliche

In einer Placebo-kontrollierten Studie (98 Patienten Alter 1-11 Jahre) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen von GERD untersucht. 1mg/kg Esomeprazol wurde einmal täglich für 2 Wochen peroral (nicht verblindete Phase) verabreicht und 80 Patienten wurden für zusätzliche 4 Wochen (doppelt-verblindete, behandlungsfreie Phase) inkludiert. Kein signifikanter Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo wurde in dem primären Endpunkt Abbruchszeit aufgrund von Verschlechterung der Symptome, beobachtet.

In einer Placebo-kontrollierten Studie (52 Patienten Alter < 1 Monat) wurde die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit Symptomen von GERD untersucht. 0,5mg/kg Esomeprazol wurde einmal täglich für mindestens 10Tage peroral verabreicht. Kein signifikanter Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo wurde in dem primären Endpunkt Vergleich zur Baseline den Anzahl der Ereignisse für GERD Symptomen, beobachtet.

Die Ergebnisse der pädiatrischen Studien zeigen weiter, dass Esomeprazol 0,5mg/kg und 1,0 mg/kg bei Neugeborenen Alter <1 Monat und 1 bis 11 Monate, der durchschnittlichen Zeit (in %) mit intraoesophagealer pH < 4 reduziert hat.

Das Sicherheitsprofil scheint den bei Erwachsenen ähnlich zu sein.

In einer Studie mit GERD Patienten (<1 bis 17 Jahre) zur Langzeitbehandlung mit Protonenpumpeninhibitoren trat bei 61% der Kinder eine ECL Zellen Hyperplasie, in geringem Ausmaß ohne bekannte klinische Bedeutung und ohne eine Entwicklung einer atrophischen Gastritis oder von karzinoiden Tumoren, auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Das zu beobachtende Verteilungsvolumen im 'steady state' beträgt bei gesunden Probanden etwa 0,22 l/kg Körpergewicht. Die Plasmaproteinbindung von Esomeprazol beträgt ca. 97%.

Biotransformation

Esomeprazol wird vollständig über das Cytochrom-P450-System (CYP) metabolisiert. Der Hauptanteil des Metabolismus von Esomeprazol ist vom polymorphen CYP2C19 abhängig, welches für die Bildung von Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der Rest ist von einer anderen spezifischen Isoform, CYP3A4, abhängig, welche für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

Elimination

Die Parameter, die im folgenden Text angegeben sind, reflektieren die Pharmakokinetik bei Personen mit aktivem CYP2C19-Enzym (extensive Metabolisierer).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt nach einmaliger Verabreichung ungefähr 17 l/h, nach wiederholter Verabreichung ungefähr 9 l/h. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung ungefähr 1,3 Stunden.

Esomeprazol wird bei einmal täglicher Dosierung zwischen den Dosierungen vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Tendenz zur Akkumulation.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Säuresekretion. Fast 80% der oral verabreichten Dosis von Esomeprazol werden als Metaboliten im Urin, der Rest über den Stuhl, ausgeschieden. Weniger als 1% der Ausgangssubstanz wird im Urin gefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Gesamt-Exposition (AUC) steigt mit wiederholter Verabreichung von Esomeprazol. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt nach wiederholter Verabreichung zu einer nichtlinearen Dosis-AUC Beziehung. Diese Zeit- und Dosisabhängigkeit beruht auf der Abnahme des First-pass Metabolismus und der systemischen Clearance, und wird wahrscheinlich durch eine Hemmung des CYP2C19-Enzyms durch Esomeprazol und/oder seines Sulfonmetaboliten verursacht.

Nach wiederholter intravenöser Verabreichung einer Dosis von 40 mg beträgt die mittlere Spitzenplasmakonzentration ca. 13,6 µmol/l. Die mittlere Spitzenplasmakonzentration nach einer entsprechenden oralen Gabe beträgt circa 4,6 µmol/l. Ein geringerer Anstieg (von ca. 30%) kann bei Gesamt-Exposition nach einer intravenösen Verabreichung im Vergleich zu oraler Gabe beobachtet werden.

Nach einer 30-minütigen Infusion (40 mg, 80 mg oder 120 mg) gefolgt von einer Infusion (4 mg/h oder 8 mg/h) über einen Zeitraum von 23,5 Stunden kommt es zu einem dosisabhängigen Anstieg der Gesamt-Exposition.

Spezielle Patientenpopulationen

Schlechte Metabolisierer

Etwa 2,9 +/- 1,5% der Bevölkerung haben kein aktives CYP2C19-Enzym und werden als schlechte Metabolisierer bezeichnet. Bei diesen Personen wird der Metabolismus von Esomeprazol wahrscheinlich hauptsächlich durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter einmal täglicher oraler Verabreichung von 40 mg Esomeprazol war bei schlechten Metabolisierern die mittlere Gesamt-Exposition etwa 100% höher als bei Personen, die ein aktives CYP2C19 Enzym (extensive Metabolisierer) haben. Die mittleren Spitzenplasmakonzentrationen waren um ca. 60% erhöht. Ähnliche Unterschiede wurden bei intravenöser Verabreichung von Esomeprazol beobachtet. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Geschlecht:

Nach einmaliger oraler Verabreichung einer Dosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Gesamt-Exposition bei Frauen um etwa 30% höher als bei Männern. Nach wiederholter einmal täglicher Verabreichung werden keine geschlechterspezifischen Unterschiede beobachtet. Ähnliche Unterschiede wurden bei intravenöser Verabreichung von Esomeprazol beobachtet. Diese Befunde haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit schwach bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion geringer, wodurch eine Verdoppelung der Gesamt-Exposition von Esomeprazol auftritt. Bei GERD Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung darf daher eine maximale Dosis von 20 mg nicht überschritten werden.

Bei Patienten mit blutenden Ulcera und schwerer Leberfunktionsstörung kann nach anfänglicher Bolus-Infusion von 80 mg Nexium eine weiterführende intravenöse Infusion von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden angebracht sein (siehe Abschnitt 5.2).

Esomeprazol oder seine Hauptmetaboliten zeigen bei einmal täglicher Dosierung keine Tendenz zur Akkumulation.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Es wurden keine Studien mit Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Da die Nieren verantwortlich sind für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol, jedoch nicht für die Eliminierung der Ausgangssubstanz selbst, ist anzunehmen, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion unverändert ist.

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Bei einer randomisierten, nicht-verblindeten, multinationalen, Studie bei wiederholter Gabe, wurde Esomeprazol über eine 3-minütige Injektion einmal täglich über 4 Tage, verabreicht. Insgesamt 59 pädiatrische Patienten (Alter zwischen 0 und 18 Jahren) waren in die Studie eingeschlossen. Davon haben 50 Patienten (7 Kinder Altersgruppe 1-5Jahren) die Studie bis zum Ende absolviert und wurden auf Pharmakokinetik von Esomeprazol untersucht.

Die Tabelle unten beschreibt die systematische Exposition zu Esomeprazol nach einer intravenösen Verabreichung der 3-minütigen Injektion bei pädiatrischen Patienten und gesunden Erwachsenen. Die angegebenen Werte sind geometrische Mittelwerte (Spannwerte). Die 20mg Dosis für Erwachsene wurde als eine 30 Minuten Infusion verabreicht. Der $C_{ss, max}$ wurde 5 Minuten nach Verabreichung der Dosis in allen pädiatrischen Gruppen und 7 Minuten nach der Verabreichung der 40mg Dosis in Erwachsenen, und nach Absetzen der 20mg Dosis Infusion bei Erwachsenen gemessen.

Altersgruppe	Dosisgruppe	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	($\mu\text{mol/l}$)
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 Jahren	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 Jahren	10 mg (n=8)	10,5 (4,5-22,2)	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 Jahren	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, eingestuft in der Altersgruppe von 0 bis 1 Monat, wurde als Patient mit korrigiertem Alter von ≥ 32 vollendeten Wochen und < 44 vollendeten Wochen definiert. Das korrigierte Alter ist die Summe von Gestationsalter und Alter nach der Geburt in vollendeten Wochen. Ein Patient eingestuft in der Altersgruppe von 1 bis 11 Monate hatte das korrigierte Alter von ≥ 44 vollendeten Wochen. ** Zwei Patienten wurden ausgeschlossen, einer höchstwahrscheinlich ein CYP2C19 poor metaboliser und einer gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor behandelt.

Model-basierte Voraussagen indizieren, dass $C_{ss, max}$ nach 10 Minuten, 20 Minuten und 30 Minuten intravenöser Esomeprazol Infusionsverabreichung für alle Alters- und Dosisgruppen, um durchschnittlich zwischen 37% und 44% (nach 10 Minuten), zwischen 54% und 66% (nach 20 Minuten) und zwischen 61% und 72% (nach 30 Minuten) im Vergleich zu 3-minütigen Injektionsverabreichung reduziert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, ergaben keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren unter Expositions-Leveln, die vergleichbar mit einer klinischen Exposition sind, auf und könnten daher eine Relevanz für die klinische Anwendung haben:

Orale Karzinogenitätsstudien mit der razemischen Mischung bei Ratten haben gastrische ECL-Zell-Hyperplasie und Karzinoide gezeigt. Diese gastrischen Wirkungen sind das Ergebnis andauernder ausgeprägter Hypergastrinämie infolge der verringerten Produktion von Magensäure. Sie sind nach der Langzeitbehandlung von Ratten mit Säuresekretionshemmern zu beobachten.

In den präklinischen Studien gibt es keine Evidenz für Gefäßirritationen während der intravenösen Verabreichung von Nexium. Jedoch wurde eine leichte entzündliche Gewebsreaktion am Verabreichungsort, nach subkutaner (paravenös) Injektion, festgestellt (siehe Abschnitt 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid zur pH-Einstellung

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 angeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln verwendet werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre in allen Klimazonen

Haltbarkeit nach Rekonstitution

Die chemische und physikalische Stabilität während der Anwendung wurde für 12 Stunden bei 30°C nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Standpunkt soll die Lösung sofort zur Anwendung kommen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Die Trockenstechampullen können jedoch bei normaler Innenbeleuchtung bis zu 24 Stunden lang außerhalb der Originalverpackung aufbewahrt werden. Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5ml Trockenstechampulle aus farblosem Borosilikatglas Typ 1. Latexfreier Bromobutyl-Gummi-Stopfen, Aluminiumversiegelung und Plastik-Flip-off-Sicherheitskappe.

Packungsgrößen: 1 Trockenstechampulle, 1x10 Trockenstechampullen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung soll vor der Anwendung einer Sichtkontrolle auf Partikel und Verfärbungen unterzogen werden. Es dürfen nur klare Lösungen zur Anwendung kommen. Nur zum einmaligen Gebrauch. Für die Anwendung einer 20 mg-Dosis ist nur die Hälfte der rekonstituierten Lösung zu verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

Injektion 40mg

Eine Injektionslösung (8mg/ml) wird hergestellt, indem 5 ml einer 0,9%-igen Natriumchloridlösung zur intravenösen Verabreichung der Trockenstechampulle Esomeprazol 40mg zugefügt wird. Die rekonstituierte Injektionslösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

Infusion 40mg

Eine Infusionslösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Trockenstechampulle Esomeprazol 40mg in bis zu 100 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung aufgelöst wird.

Infusion 80 mg

Eine Infusionslösung wird hergestellt, indem der Inhalt von 2 Trockenstechampullen Esomeprazol 40 mg in bis zu 100 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung aufgelöst wird.

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos bis schwach gelblich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Grünenthal Österreich GmbH
Mariahilfer Straße 123/TOP 341
1060 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-25219

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 3. Februar 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

02/2024

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

VERFÜGBARE PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

1x10 Trockenstechampullen.