

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esomeprazol SUN 40 mg Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 40 mg Esomeprazol (als Esomeprazol-Natrium).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

1 Durchstechflasche enthält < 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

Weiß bis fast weiß Trockensubstanz.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Erwachsenen

- zur magensäurehemmenden Behandlung wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, wie z. B.
 - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen
 - zur Heilung von *Ulcera ventriculi*, die durch die Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAR) verursacht werden
 - zur Prophylaxe von *Ulcera ventriculi* und *duodeni*, die durch die Therapie mit NSAR bei Risikopatienten verursacht werden
- zur Prävention von erneuten Blutungen im Anschluss an eine therapeutische Endoskopie aufgrund akuter Blutungen von Magen- oder Zwölffingerdarmgeschwüren.

Kindern und Jugendlichen zwischen 1 und 18 Jahren

- zur magensäurehemmenden Behandlung wenn eine orale Gabe nicht möglich ist, wie z. B.
 - bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit Ösophagitis 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 einnehmen können, können parenteral mit 20–40 mg einmal täglich behandelt werden. Patienten mit Refluxösophagitis sollten mit 40 mg einmal täglich behandelt werden. Patienten, bei denen Symptome einer Refluxkrankheit vorliegen, sollten mit 20 mg einmal täglich behandelt werden.

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

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

Prophylaxe von erneuten Blutungen von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren

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

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

Art der Anwendung

Zur Herstellung der rekonstituierten Lösung siehe Abschnitt 6.6

Injektion**40 mg-Dosis**

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

20 mg-Dosis

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

Infusion**40 mg-Dosis**

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

20 mg-Dosis

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

80 mg-Bolus-Dosis

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

8 mg/h-Dosis

Die rekonstituierte Lösung sollte über einen Zeitraum von 71,5 Stunden (berechnete Infusionsrate von 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3 Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung) als

kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

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

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Dosierung

Kinder unter 1 Jahr

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

Kinder und Jugendliche zwischen 1–18 Jahren

Magensäurehemmende Behandlung wenn eine orale Gabe nicht möglich ist
Patienten, die Arzneimittel nicht einnehmen können, können einmal täglich parenteral behandelt werden, als Bestandteil eines Gesamtzeitraums zur Behandlung der Gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD) (Dosierung siehe untenstehende Tabelle).

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

Art der Anwendung

Zur Herstellung der rekonstituierten Lösung, siehe Abschnitt 6.6.

Injektion**40 mg-Dosis**

5 ml der rekonstituierten Lösung (8 mg/ml) sollten als intravenöse Injektion über einen

Empfohlene intravenöse Dosierung von Esomeprazol

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

Zeitraum von mindestens 3 Minuten gegeben werden.

20 mg-Dosis

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

10 mg-Dosis

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

Infusion

40 mg-Dosis

Die rekonstituierte Lösung sollte als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 10–30 Minuten gegeben werden.

20 mg-Dosis

Die Hälfte der rekonstituierten Lösung sollte als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 10–30 Minuten gegeben werden. Nicht benötigte Lösung ist zu verwerfen.

10 mg-Dosis

Ein Viertel der rekonstituierten Lösung sollte als intravenöse Injektion über einen Zeitraum von 10–30 Minuten gegeben werden. Nicht benötigte Lösung ist zu verwerfen.

4.3 Gegenanzeigen

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

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Auftreten von Warnsymptomen (z. B. erheblicher, unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Schluckbeschwerden, Erbrechen von Blut oder Blut im Stuhl/ Teerstuhl) und wenn Verdacht auf ein Magengeschwür besteht oder eine solche vorliegt, sollte eine bösartige Erkrankung ausgeschlossen werden, da die Behandlung mit Esomeprazol deren Symptome vermindern und die Diagnosestellung verzögern kann.

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

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 sollte nicht überschritten werden.

Esomeprazol kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlor-

hydrie 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.

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

Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens 3 Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPIs.

Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneistoffen einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

Frakturen

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 weisen darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10–40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollten entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A (CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 Tage vor den CgA-Messungen abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Dieses Arzneimittel enthält 0,74 mmol (oder 17 mg) Natrium pro Tageshöchstdosis von Esomeprazol. Dies sollte bei Patienten mit Kochsalz-reduzierter Ernährung berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Untersuchungen zu Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Die Suppression von Magensäure während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonenpumpeninhibitoren (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 sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

Es ist über Wechselwirkungen von Omeprazol mit einigen Proteasehemmern berichtet worden. Die klinische Bedeutung und die Mechanismen, auf denen diese Interaktionen beruhen, sind nicht immer bekannt. Eine erhöhte 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 zur 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 zu der Exposition, die bei täglicher Gabe von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir ohne gleichzeitige Gabe von 20 mg Omeprazol beobachtet wurde. Die gleichzeitige Gabe von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduzierte die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte von Nelfinavir um 36–39 % und die mittleren AUC-, C_{max}- und C_{min}-Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75–92 %. Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel

(80–100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit oder ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol hatte keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert.

Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym, durch das Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol mit Arzneimitteln, die durch CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Arzneimittel erhöht werden, so dass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Die gleichzeitige orale Anwendung von 30 mg Esomeprazol führte zu einer Abnahme der Clearance des CYP2C19-Substrats Diazepam um 45 %. Epileptiker, die gleichzeitig oral Phenytoin und 40 mg Esomeprazol erhielten, wiesen eine 13%ige Steigerung des Talplasma-Spiegels von Phenytoin auf. Deshalb wird empfohlen, die Phenytoinplasmakonzentration zu kontrollieren, wenn eine Behandlung mit Esomeprazol begonnen oder beendet wird. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) erhöhte die C_{max} von Voriconazol um 15 % und die AUC um 41 %.

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen bei gleichzeitiger Anwendung von 40 mg Esomeprazol bei mit Warfarin behandelten Patienten die Gerinnungszeiten innerhalb des empfohlenen Bereichs. Jedoch wurde seit Markteinführung der oralen Darreichungsform von Esomeprazol bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch-signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere Cumarin-Derivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen zu Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.

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 %.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige orale Anwendung von 40 mg Esomeprazol und Cisaprid zu einer 32%igen Erhöhung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) und einer Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) um

31 %, aber zu keinem signifikanten Anstieg der maximalen Plasmaspiegel von Cisaprid. Die leichte Verlängerung des QT_c-Intervalls, die nach der Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht zu.

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

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 verstoffwechselt werden, ist bei dieser Behandlung möglicherweise stärker ausgeprägt und die Patienten sollten während der 3-tägigen Infusionsphase engmaschig bezüglich Nebenwirkungen beobachtet werden.

Ergebnisse aus Studien an gesunden Probanden zeigten eine pharmakokinetische (PK)/pharmakodynamische (PD) Interaktion zwischen Clopidogrel (300 mg Aufsattdosis/75 mg tägliche Erhaltungsdosis) und Esomeprazol (40 mg oral täglich). Die Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten von Clopidogrel wurde dabei im Mittel um 40 % und die maximale Hemmung der (ADP-induzierten) Plättchenaggregation im Mittel um 14 % verringert.

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

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

Unbekannter Mechanismus

Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Tacrolimus wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet.

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.

Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Arzneimittel
Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige orale Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithro-

mycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdopplung der Bioverfügbarkeit (AUC) von Esomeprazol. 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 von Omeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in den o. g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Über die Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft liegen begrenzte Daten vor. Im Tierexperiment mit Esomeprazol zeigte sich weder eine direkte noch eine indirekte schädliche Wirkung auf die Entwicklung des Embryos/Fetus. Tierstudien mit dem racemischen Gemisch zeigten keinen direkten oder indirekten schädlichen Einfluss auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung. Esomeprazol SUN sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

Stillzeit

Da nicht bekannt ist, ob Esomeprazol in die Muttermilch übergeht und keine Studien mit Stillenden durchgeführt worden sind, sollte Esomeprazol SUN während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es ist nicht wahrscheinlich, dass Esomeprazol SUN Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund klinischer Studien zu oral oder intravenös angewendetem Esomeprazol sowie seit Markteinführung der oralen Darreichungsform festgestellt bzw. vermutet worden.

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt (häufig $\geq 1/100$ bis $< 1/10$; gelegentlich $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$; selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$; sehr selten $< 1/10.000$, nicht bekannt (kann auf Grundlage des vorhandenen Datenmaterials nicht geschätzt werden).

Innerhalb einer Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle Seite 4

| MedDRA Organsystemklasse | Häufig | Gelegentlich | Selten | Sehr selten | Nicht bekannt |
|--|---|--|--|---|---|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Leukopenie, Thrombozytopenie | Agranulozytose, Panzytopenie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeitsreaktionen z. B. Fieber, Angioödem und anaphylaktische Reaktion/Schock | | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | periphere Ödeme | Hyponatraemie | | Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwerwiegende Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein. |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Schlaflosigkeit | Erregung, Verwirrheitszustände, Depression | Aggression, Halluzinationen | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit | Geschmacksveränderungen | | |
| Augenerkrankungen | | Verschwommen-sehen | | | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | Vertigo | | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Bronchospasmus | | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes | Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen | Mundtrockenheit | Stomatitis, gastrointestinale Candidiasis | | Mikroskopische Kolitis |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | Erhöhte Leberenzyme | Hepatitis mit oder ohne Gelbsucht | Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Reaktionen an der Injektionsstelle* | Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urticaria | Alopezie, Photosensibilität | Erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse (TEN) | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochen-erkrankungen | | Frakturen der Hüfte, der Handgelenke oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise“) | Arthralgie, Myalgie | Muskelschwäche | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | interstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet. | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | Gynäkomastie | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen | | |

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

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

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, offene, multi-nationale Studie wurde durchgeführt, um die Pharmakokinetik bei wiederholter intravenöser Verabreichung von Esomeprazol einmal täglich über einen Zeitraum von 4 Tagen bei Kindern zwischen 0 und 18 Jahren (siehe Abschnitt 5.2) zu untersuchen. In die Auswertung der Sicherheit der Anwendung wurde eine Gesamtzahl von 57 Patienten (davon 8 Kinder in der Altersgruppe zwischen 1–5 Jahren) eingeschlossen. Die Ergebnisse bezüglich der Arzneimittelsicherheit stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol überein; es wurden keine neuen sicherheitsrelevanten Daten 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Protonenpumpenhemmer; ATC-Code: A02BC05

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

Wirkort und 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.

Wirkung auf die Säuresekretion im Magen

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 Stunden von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Die Wirkung ist bei oraler und intravenöser Applikation gleich.

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-Injektion über 30 Minuten und anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 8 mg/h über einen Zeitraum von 23,5 Stunden wurde bei gesunden Probanden ein intragastrischer pH-Wert von über 4 bzw. von über 6 über einen mittleren Zeitraum von 21 bzw. 11–13 von 24 Stunden aufrechterhalten.

Therapeutische Wirkung der Säurehemmung

Bei ca. 78 % der Patienten wird eine Reflux-ösophagitis durch die orale Therapie mit 40 mg Esomeprazol innerhalb von 4 Wochen und bei ca. 93 % nach 8 Wochen geheilt.

In einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie wurden Patienten mit endoskopisch bestätigten Magengeschwürblutungen, die als Forrest Ia, Ib, IIa oder IIb charakterisiert wurden (9 %, 43 %, 38 % oder 10 %), zufällig ausgewählt, um mit Esomeprazol Infusionslösung (n = 375) oder Placebo (n = 389) behandelt zu werden. Im Anschluss an die endoskopische Hämostase erhielten Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 8 mg/h oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach einer initialen 72-Stunden-Administration erhielten alle Patienten unverblindet 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 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.

Andere mit der Hemmung der Säuresekretion verbundene Wirkungen

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. Literaturberichten zufolge sollte die Behandlung mit Protonenpumpeninhibitoren mindestens 5 Tage vor den CgA-

Messungen abgesetzt werden. Wenn sich die CgA- und Gastrin-Spiegel nach 5 Tagen nicht normalisiert haben, sollten die Untersuchungen 14 Tage nach dem Absetzen der Esomeprazol-Behandlung wiederholt werden.

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

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

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

Kinder und Jugendliche

GERD bei Kindern im Alter von 0–11 Monaten

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

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

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

Das Verträglichkeitsprofil scheint dem bei Erwachsenen ähnlich zu sein.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

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

Biotransformation und Elimination

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.

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, sogenannten „extensive metabolizers“ (schnellen Metabolisierern).

Die Gesamtplasmapclearance 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. Die totale Bioverfügbarkeit (AUC) nimmt mit wiederholter Esomeprazolgabe 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 Sulfonmetaboliten bewirkt wird. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt für eine Kumulation bei einer 1-mal täglichen Anwendung.

Nach wiederholter intravenöser Anwendung 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.

Die Hauptmetaboliten von Esomeprazol haben keine Wirkung auf die Magensäure-

sekretion. 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.

Besondere Patientengruppen

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

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

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

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leichter bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdopplung der totalen Bioverfügbarkeit von Esomeprazol auftritt. Daher

sollten GERD-Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Bei Patienten mit blutenden Geschwüren und schwerer Leberfunktionsstörung kann im Anschluss an eine initiale Bolus-Dosis von 80 mg eine kontinuierliche intravenöse Infusion mit einer Dosis von 4 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden ausreichend sein. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1-mal täglichen Gabe.

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.

Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, offenen, multinationalen Studie mit Mehrfachgabe wurde Esomeprazol als einmal tägliche 3-Minuten-Injektion über einen Zeitraum von 4 Tagen verabreicht. Die Studie umfasste insgesamt 59 pädiatrische Patienten zwischen 0 und 18 Jahren; hiervon durchliefen 50 Patienten (davon 7 Kinder in der Altersgruppe zwischen 1 und 5 Jahren) die ganze Studie und wurden im Hinblick auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Esomeprazol untersucht.

In der untenstehenden Tabelle ist die systemische Exposition gegenüber Esomeprazol nach einer intravenösen Anwendung in Form einer 3 Minuten-Injektion bei pädiatrischen Patienten und gesunden erwachsenen Probanden aufgeführt. Die Tabellenwerte sind geometrische Mittelwerte (Spannen). Die 20-mg-Dosis für Erwachsenen wurde als 30-Minuten-Infusion verabreicht. $C_{SS, max}$ wurde 5 Minuten nach Gabe bei allen pädiatrischen Patientengruppen und 7 Minuten nach Gabe einer 40-mg-Dosis bei Erwachsenen bzw. nach Ende der Infusion einer 20-mg-Dosis bei Erwachsenen bestimmt.

| Altersgruppe | Dosierungsgruppe | AUC ($\mu\text{mol} \cdot \text{h/l}$) | $C_{SS, max}$ ($\mu\text{mol/l}$) |
|--------------|-------------------|--|-------------------------------------|
| 0–1 Monate* | 0,5 mg/kg (n = 6) | 7,5 (4,5–20,5) | 3,7 (2,7–5,8) |
| 1–11 Monate* | 1,0 mg/kg (n = 6) | 10,5 (4,5–22,2) | 8,7 (4,5–14,0) |
| 1–5 Jahre | 10 mg (n = 7) | 7,9 (2,9–16,6) | 9,4 (4,4–17,2) |
| 6–11 Jahre | 10 mg (n = 8) | 6,9 (3,5–10,9) | 5,6 (3,1–13,2) |
| | 20 mg (n = 8) | 14,4 (7,2–42,3) | 8,8 (3,4–29,4) |
| | 20 mg (n = 6)** | 10,1 (7,2–13,7) | 8,1 (3,4–29,4) |
| 12–17 Jahre | 20 mg (n = 6) | 8,1 (4,7–15,9) | 7,1 (4,8–9,0) |
| | 40 mg (n = 8) | 17,6 (13,1–19,8) | 10,5 (7,8–14,2) |
| Erwachsene | 20 mg (n = 22) | 5,1 (1,5–11,8) | 3,9 (1,5–6,7) |
| | 40 mg (n = 41) | 12,6 (4,8–21,7) | 8,5 (5,4–17,9) |

* Ein Patient in der Altersgruppe 0–1 Monat wurde definiert als ein Patient mit einem korrigierten Alter von ≥ 32 ganzen Wochen und < 44 ganzen Wochen; korrigiertes Alter meint hier die Summe der Schwangerschaftswochen und das Alter nach Geburt in ganzen Wochen. Ein Patient in der Altersgruppe 1–11 Monate hatte danach ein korrigiertes Alter von ≥ 44 ganzen Wochen.

** Zwei Patienten wurden ausgeschlossen; einer war wahrscheinlich ein CYP2C19 poor metabolizer (langsamer Metabolisierer), der andere wurde gleichzeitig mit einem CYP3A4-Inhibitor behandelt.

Modell-basierte Vorhersagen deuten darauf hin, dass $C_{SS, \max}$ im Vergleich zur Gabe als 3 Minuten-Injektion in allen Alters- und Dosierungsgruppen nach intravenöser Anwendung von Esomeprazol als 10-Minuten, 20-Minuten und 30-Minuten-Infusion im Durchschnitt um 37–49 %, 54–66 % bzw. 61–72 % verringert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Untersuchungen haben, basierend auf den üblichen Studien zur Toxizität von Einzel- und Mehrfachdosen, embryofetalen Toxizität und Mutagenität, keine Hinweise auf ein besonderes Risiko für den Menschen ergeben.

In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem oral angewendeten racemischen Gemisch wurde 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 Säurehemmern beobachtet. Im nicht-klinischen 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

Natriumedetat
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Haltbarkeit nach Rekonstitution

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Lösung sofort verwendet werden.

Wird die gebrauchsfertige Lösung nicht sofort verwendet, liegt die Verantwortung für die Dauer und Bedingung der Aufbewahrung beim Anwender und sollte normalerweise 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschreiten, es sei denn die Rekonstitution wurde unter kontrollierten und aseptischen Bedingungen durchgeführt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zu den Lagerbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 5 ml Glas-Durchstechflasche (Typ I nach Ph.Eur.) mit einem grauen Gummistopfen und einer grauen Flip-off-Aluminiumkappe.

Packungsgrößen: 1 und 1 × 10 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die rekonstituierte Lösung sollte vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbungen untersucht werden. Nur eine klare Lösung darf angewendet werden. Die Lösung hat einen pH-Wert von 9,00–11,00. Die Osmolalität liegt zwischen 300–350 mOsm. Nur zur einmaligen Anwendung.

Sollte die rekonstituierte Lösung nicht ganz benötigt werden, ist der Rest in Übereinstimmung mit lokalen Vorschriften zu entsorgen.

Injektion 40 mg

Eine Injektionslösung (8 mg/ml) wird durch Zugabe von 5 ml einer Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung in die Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol hergestellt.

Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

Infusion 40 mg

Eine Infusionslösung wird hergestellt, indem der Inhalt einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol mit bis zu 100 ml einer 0,9 %igen Natriumchlorid-Lösung zur Infusion aufgelöst wird.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

Infusion 80 mg

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

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist klar und farblos bis leicht gelblich.

7. INHABER DER ZULASSUNG

SUN Pharmaceuticals Germany GmbH
Kandelstr. 7
79199 Kirchzarten
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

83506.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. Mai 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Dezember 2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt