

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Ein ml rekonstituiertes Konzentrat enthält 8 mg Esomeprazol.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung  
Poröser Kuchen oder Pulver von weißer bis beiger Farbe.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Esomeprazol Tillomed ist bei Erwachsenen angezeigt zur:

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

Esomeprazol Tillomed ist bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 18 Jahren angezeigt zur:

- Magensäurehemmenden Behandlung, wenn eine orale Gabe nicht möglich ist. Zum Beispiel:

- bei gastroösophagealer Refluxkrankheit (GERD) bei Patienten mit erosiver Refluxösophagitis und/oder schweren Refluxsymptomen.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### Erwachsene

*Magensäurehemmende Behandlung, wenn die 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 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- oder Zwölffingerdarmgeschwüren sollten 80 mg als Bolus-Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten verabreicht werden, gefolgt von einer kontinuierlichen intravenösen Infusion von 8 mg/h über einen Zeitraum von 3 Tagen (72 Stunden).

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

### Art der Anwendung

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

#### *Injektion*

##### 40 mg-Dosis

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

##### 20 mg-Dosis

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

#### *Infusion*

##### 40 mg-Dosis

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

#### 20 mg-Dosis

Die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Unverbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

#### 80 mg-Bolus-Dosis

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

#### 8 mg/h-Dosis

Die gebrauchsfertige Lösung sollte über einen Zeitraum von 71,5 Stunden als kontinuierliche intravenöse Infusion verabreicht werden (berechnete Infusionsrate von 8 mg/h. Siehe Abschnitt 6.3, Dauer der Haltbarkeit nach Herstellung der gebrauchsfertigen Infusionslösung).

### **Besondere Patientengruppen**

#### *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 nicht überschreiten (siehe Abschnitt 5.2).

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

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### **Kinder und Jugendliche**

#### Dosierung

#### *Kinder und Jugendliche im Alter von 1 bis 18 Jahren:*

*Magensäurehemmende Behandlung, wenn die orale Gabe nicht möglich ist.*

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

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

### **Empfohlene intravenöse Dosierung von Esomeprazol**

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

#### Art der Anwendung

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

#### *Injektion*

##### 40 mg-Dosis

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

##### 20 mg-Dosis

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

##### 10 mg-Dosis

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

#### *Infusion*

##### 40 mg-Dosis

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

##### 20 mg-Dosis

Die Hälfte der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Unverbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

##### 10 mg-Dosis

Ein Viertel der gebrauchsfertigen Lösung sollte über einen Zeitraum von 10 bis 30 Minuten als intravenöse Infusion verabreicht werden. Unverbrauchte Lösung sollte entsorgt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wenn Alarmzeichen auftreten (z. B. deutlicher unbeabsichtigter Gewichtsverlust, wiederholtes Erbrechen, Dysphagie, Hämatemesis oder Meläna) und bei Verdacht auf ein Magengeschwür oder bei bestehendem

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

#### Magen-Darm-Infektionen

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

#### Resorption von Vitamin B12

Esomeprazol kann, wie alle Säurehemmer, die Resorption von Vitamin B12 (Cyanocobalamin) aufgrund von Hypo- oder Achlorhydrie reduzieren. Dies sollte im Falle einer Langzeitbehandlung bei Patienten mit einem reduzierten körpereigenen Speicher oder mit Risikofaktoren für eine reduzierte Vitamin-B12-Aufnahme beachtet werden.

#### Hypomagnesiämie

Schwere Hypomagnesiämie wurde bei Patienten berichtet, die für mindestens drei Monate, jedoch in den meisten Fällen für ein Jahr mit Protonenpumpenhemmern (PPI) wie Esomeprazol behandelt wurden. Schwerwiegende Manifestationen von Hypomagnesiämie mit Erschöpfungszuständen, Tetanie, Delir, Krämpfen, Schwindelgefühl und ventrikulären Arrhythmien können auftreten, aber sie können sich schleichend entwickeln und dann übersehen werden. Bei den meisten betroffenen Patienten verbesserte sich die Hypomagnesiämie nach Gabe von Magnesium und Absetzen des PPI. Bei Patienten, für die eine längere Behandlungsdauer vorgesehen ist oder die PPIs mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, welche Hypomagnesiämie hervorrufen können (z. B. Diuretika), sollte der Arzt vor und periodisch während der Behandlung mit PPI eine Überwachung der Magnesiumwerte in Betracht ziehen.

#### Frakturrisiko

Protonenpumpeninhibitoren, besonders wenn sie in einer hohen Dosierung und über eine längere Zeit (> 1 Jahr) angewendet werden, können das Risiko von Hüft-, Handgelenks-, und Wirbelsäulenfrakturen, insbesondere bei älteren Patienten oder bei Vorliegen anderer bekannter Risikofaktoren, mäßig erhöhen. Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass Protonenpumpeninhibitoren das Risiko von Frakturen möglicherweise um 10-40 % erhöhen, wobei dieses erhöhte Risiko teilweise auch durch andere Risikofaktoren bedingt sein kann. Patienten mit Osteoporoserisiko sollen entsprechend den gültigen klinischen Richtlinien behandelt werden und Vitamin D und Kalzium in ausreichendem Maße erhalten.

#### Subakuter kutaner Lupus erythematodes (SCLE)

Protonenpumpenhemmer sind mit sehr seltenen Fällen von SCLE assoziiert. Falls Läsionen, insbesondere in den der Sonne ausgesetzten Hautbereichen, auftreten, und falls dies von einer Arthralgie begleitet ist, sollte der Patient umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen und das medizinische Fachpersonal sollte erwägen, Esomeprazol abzusetzen. SCLE nach vorheriger Behandlung mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko eines SCLE unter der Einnahme anderer Protonenpumpen-Inhibitoren erhöhen.

#### Kombination mit anderen Arzneimitteln

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

Esomeprazol ist ein CYP2C19-Hemmer. Zu Beginn oder Ende der Behandlung mit Esomeprazol sollte die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Substanzen, die durch CYP2C19 metabolisiert werden, berücksichtigt werden. Eine Wechselwirkung wurde zwischen Clopidogrel und Esomeprazol beobachtet

(siehe Abschnitt 4.5). Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung ist ungewiss. Sicherheitshalber sollte von einer gleichzeitigen Anwendung von Esomeprazol und Clopidogrel abgeraten werden.

#### Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen

Schwerwiegende kutane Nebenwirkungen, wie Erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich sein können, wurden sehr selten im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Esomeprazol berichtet.

Die Patienten sollten auf die Anzeichen und Symptome der schweren Hautreaktionen EM/SJS/TEN/DRESS hingewiesen werden und sollten sofort ihren Arzt konsultieren, wenn sie Anzeichen oder Symptome bemerken, die auf diese hindeuten.

Bei Anzeichen und Symptomen schwerer Hautreaktionen sollte Esomeprazol sofort abgesetzt und bei Bedarf zusätzliche ärztliche Betreuung/eine engmaschige Überwachung erfolgen.

Bei Patienten mit EM/SJS/TEN/DRESS sollte keine erneute Einnahme von Esomeprazol erfolgen.

#### Auswirkung auf Laboruntersuchungen

Erhöhte Chromogranin-A(CgA)-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Um diese Auswirkung zu vermeiden, sollte die Behandlung mit Esomeprazol mindestens 5 Tage vor den CgA-Messungen vorübergehend abgesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1). Liegen die CgA- und Gastrinspiegel nach der ersten Messung nicht im Referenzbereich, sind die Messungen 14 Tage nach dem Absetzen des Protonenpumpenhemmers zu wiederholen.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Wirkung von Esomeprazol auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel**

#### Proteasehemmer

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

Bei Atazanavir und Nelfinavir sind bei gleichzeitiger Anwendung von Omeprazol verringerte Serumspiegel beobachtet worden und eine gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer deutlichen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir (Verringerung der AUC-,  $C_{max}$ - und  $C_{min}$ -Werte um ca. 75 %). Eine Erhöhung der Atazanavir-Dosis auf 400 mg konnte den Einfluss von Omeprazol auf die Exposition gegenüber Atazanavir nicht ausgleichen. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (20 mg einmal täglich) und Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg bei gesunden Probanden führte zu einer etwa 30 %igen Verringerung der Exposition gegenüber Atazanavir im Vergleich zur Exposition, die bei täglicher Gabe von 300 mg Atazanavir/100 mg Ritonavir, ohne gleichzeitige Gabe von 20 mg Omeprazol, beobachtet wurde. Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) reduziert die mittleren AUC-,  $C_{max}$ - und  $C_{min}$ -Werte von Nelfinavir um 36-39 % und die mittleren AUC-,  $C_{max}$ - und  $C_{min}$ -Werte des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92 %. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und

Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Saquinavir (gleichzeitig mit Ritonavir) wurden während einer gleichzeitigen Behandlung mit Omeprazol (40 mg einmal täglich) erhöhte Serumspiegel (80-100 %) beobachtet. Eine Behandlung mit täglich 20 mg Omeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Darunavir (gleichzeitig mit Ritonavir) und Amprenavir (gleichzeitig mit Ritonavir). Eine Behandlung mit täglich 20 mg Esomeprazol hatte keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Amprenavir (mit und ohne gleichzeitige Anwendung von Ritonavir). Die Behandlung mit täglich 40 mg Omeprazol hatte keinen Effekt auf die Exposition von Lopinavir (gleichzeitig mit Ritonavir).

#### Methotrexat

Bei einigen Patienten wurde über eine Erhöhung der Methotrexat-Spiegel berichtet, wenn Methotrexat zusammen mit PPI gegeben wurde. Wird Methotrexat in hohen Dosen gegeben, muss möglicherweise ein zeitweiliges Absetzen von Esomeprazol in Betracht gezogen werden.

#### Tacrolimus

Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Tacrolimus wurde über eine Erhöhung der Serumspiegel von Tacrolimus berichtet. Es sollte eine verstärkte Überwachung der Tacrolimus-Konzentrationen sowie die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance) erfolgen und die Tacrolimus-Dosis, wenn erforderlich, angepasst werden.

#### Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption

Die Suppression von Magensäure während einer Behandlung mit Esomeprazol und anderen Protonenpumpenhemmern (PPI) kann die Resorption von Arzneimitteln, deren Resorption vom pH-Wert der Magensäure abhängig ist, vermindern oder erhöhen. Wie bei anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregrad vermindern, kann während einer Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib vermindert werden und die Resorption von Digoxin heraufgesetzt sein. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte sich die Bioverfügbarkeit von Digoxin bei gesunden Probanden um 10 % (um bis zu 30 % bei zwei von zehn Probanden). Über eine Digoxin-Toxizität wurde selten berichtet. Die Anwendung hoher Esomeprazol-Dosen sollte bei älteren Patienten jedoch mit Vorsicht erfolgen. Die Digoxin-Spiegel sollten dann verstärkt therapeutisch kontrolliert werden.

#### Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden

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

#### Diazepam

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

#### Phenytoin

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

#### Voriconazol

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg einmal täglich) und Voriconazol erhöhte die  $C_{\max}$  von Voriconazol (ein CYP2C19-Substrat) um 15 % und die  $AUC_{\tau}$  um 41 %.

#### Cilostazol

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

#### Cisaprid

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

#### Warfarin

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

#### Clopidogrel

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

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

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

#### Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktion

*Amoxicillin oder Chinidin*



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

#### *Naproxen oder Rofecoxib*

In Kurzzeitstudien, in denen die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Naproxen oder Rofecoxib untersucht wurde, sind keine klinisch relevanten pharmakokinetischen Wechselwirkungen festgestellt worden.

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Esomeprazol

##### *Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 inhibieren*

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige orale Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (zweimal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Bioverfügbarkeit von Esomeprazol (AUC).

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als verdoppelten Bioverfügbarkeit von Esomeprazol führen. Voriconazol, ein CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer, erhöhte die AUC<sub>t</sub> von Eomeprazol um 280 %. Üblicherweise ist in den o.g. Fällen keine Dosisanpassung von Esomeprazol erforderlich. Bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion und bei Patienten, bei denen eine Langzeitanwendung indiziert ist, sollte jedoch eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden.

##### *Arzneimittel, die CYP2C19 und/oder CYP3A4 induzieren*

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

#### Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die klinischen Daten über die Anwendung von Esomeprazol in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Eine moderate Anzahl an Daten von schwangeren Frauen (zwischen 300 bis 1000 Schwangerschaftsausgänge) deutet nicht auf ein Fehlbildungsrisiko oder eine fetale/neonatale Toxizität von Esomeprazol hin. Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von gegenüber dem razemischen Gemisch Eomeprazol exponierten Schwangerschaften weisen nicht auf eine teratogene oder fetotoxische Wirkung hin. Tierexperimentelle Studien mit Esomeprazol ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung. Tierexperimentelle Studien mit dem razemischen Gemisch ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Das Arzneimittel sollte Schwangeren nur mit Vorsicht verordnet werden.

#### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Esomeprazol in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es liegen nur unzureichende Informationen in Bezug auf die Auswirkungen von Esomeprazol auf Neugeborene/Säuglinge vor. Esomeprazol soll während der Stillzeit nicht angewendet werden.

## Fertilität

Tierexperimentelle Studien mit dem racemischen Gemisch Omeprazol, oral verabreicht, weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität hin.

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

Esomeprazol hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nebenwirkungen wie Schwindel (gelegentlich) und Sehstörungen (gelegentlich) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Betroffene Patienten sollten nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Durchfall und Übelkeit gehören zu den Nebenwirkungen über die im Rahmen von klinischen Studien (und seit Markteinführung) am häufigsten berichtet wurde. Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil für die verschiedenen Formulierungen, Behandlungsindikationen, Altersgruppen und Patientengruppen ähnlich. Es wurden keine dosisabhängigen Nebenwirkungen ermittelt.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
	Sehr selten	Agranulozytose, Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, Angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gelegentlich	Periphere Ödeme
	Selten	Hyponatriämie
	Nicht bekannt	Hypomagnesiämie (siehe Abschnitt 4.4); eine schwerwiegende Hypomagnesiämie kann mit einer Hypokalzämie einhergehen. Eine Hypomagnesiämie kann auch mit einer Hypokaliämie verbunden sein.
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
	Selten	Erregung, Verwirrheitszustände, Depressionen
	Sehr selten	Aggressivität, Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz
	Gelegentlich	Schwindel, Parästhesie, Müdigkeit
	Selten	Geschmacksveränderungen
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Verschwommenesehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Selten	Bronchospasmus
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Häufig	Bauchschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Blähungen, Übelkeit/Erbrechen, Drüsenpolypen des Fundus (gutartig)
	Gelegentlich	Mundtrockenheit
	Selten	Mundschleimhautentzündung, gastrointestinale Candidose
	Nicht bekannt	Mikroskopische Kolitis
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Erhöhte Leberenzyme
	Selten	Hepatitis mit und ohne Gelbsucht
	Sehr selten	Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle*
	Gelegentlich	Dermatitis, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
	Selten	Haarausfall, Photosensibilität
	Sehr selten	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxisch-epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
	Nicht bekannt	Subakuter kutaner Lupus erythematoses (siehe Abschnitt 4.4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs-, und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Fraktur der Hüfte, des Handgelenks oder der Wirbelsäule (siehe Abschnitt 4.4)
	Selten	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
	Sehr selten	Muskelschwäche
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr selten	Interstitielle Nephritis; bei einigen Patienten wurde gleichzeitig über Nierenversagen berichtet.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Sehr selten	Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Selten	Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

\*Reaktionen an der 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 razemische Gemisch) als intravenöse Injektion erhalten haben, ist in Einzelfällen, besonders bei hohen Dosen, von einer irreversiblen Sehstörungen berichtet worden. Es ist aber kein kausaler Zusammenhang nachgewiesen worden.

### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine randomisierte, multinationale Open-Label-Studie zur Bestimmung der Pharmakokinetik nach wiederholter intravenöser einmal täglicher Gabe von Esomeprazol für 4 Tage bei pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2). Insgesamt wurden die Daten von 57 Patienten (8 Kinder in der Altersgruppe 1 bis 5 Jahren) in die Sicherheitsauswertung aufgenommen. Die Ergebnisse zur Sicherheit stimmen mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Esomeprazol überein und es gab keine Hinweise auf neue Sicherheitsprobleme.

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

### Wirkmechanismus

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

### Pharmakodynamische Wirkungen

Bei einer oralen Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol über 5 Tage wird der intragastrische pH-Wert bei Patienten mit symptomatischer Refluxkrankheit über einen mittleren Zeitraum von 13 bzw. 17 von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Die Wirkung ist bei oraler und intravenöser Anwendung 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-Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten und anschließender kontinuierlicher intravenöser Infusion von 8 mg/h über einen Zeitraum von 23,5 Stunden wurde bei gesunden Probanden ein intragastrischer pH-Wert von über 4 bzw. von über 6 über einen mittleren Zeitraum von 21 bzw. 11-13 von 24 Stunden aufrechterhalten.

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

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 die Patienten entweder 80 mg Esomeprazol als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 Minuten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit 8 mg/h über einen Zeitraum von 71,5 Stunden, oder Placebo über einen Zeitraum von 72 Stunden. Nach der initialen 72-Stunden-Administration erhielten alle Patienten wissentlich 27 Tage lang eine orale Gabe von 40 mg Esomeprazol zur Hemmung der Magensäure. Erneute Blutungen innerhalb von 3 Tagen traten bei 5,9 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe im Vergleich zu 10,3 % in der mit Placebo behandelten Gruppe auf. Am Tag 30 nach der Behandlung kamen erneute Blutungen bei 7,7 % in der mit Esomeprazol behandelten Gruppe vs. 13,6 % in der Gruppe, die Placebo erhielt, vor.

Während der Behandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln steigt das Serumgastrin als Reaktion auf die verminderte Säuresekretion an. CgA steigt aufgrund der erniedrigten gastrischen Azidität ebenfalls an. Erhöhte CgA-Spiegel können Untersuchungen auf neuroendokrine Tumoren beeinflussen. Vorliegende veröffentlichte Daten legen den Schluss nahe, dass Protonenpumpenhemmer fünf Tage bis zwei Wochen vor einer CgA-Messung abgesetzt werden sollten. Hierdurch soll erreicht werden, dass die durch eine PPI-Behandlung möglicherweise erhöhten CgA-Spiegel wieder in den Referenzbereich absinken.

Sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen ist während der Langzeitbehandlung mit 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 derjenigen Bakterien im Magen, die normalerweise den Magen-Darm-Trakt besiedeln. Eine Therapie mit einem Protonenpumpenhemmer kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen wie z. B. mit *Salmonella* und *Campylobacter*, und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch mit *Clostridium difficile* leicht erhöhen.

### Kinder und Jugendliche

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

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

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

In einer Studie mit pädiatrischen GERD-Patienten (im Alter von < 1 bis 17 Jahren), die eine Langzeittherapie mit PPIs erhielten, entwickelten 61 % der Kinder ECL-Zellhyperplasien leichten Grades mit 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

Esomeprazol wird vollständig durch das Cytochrom-P-450-System (CYP) metabolisiert. Ein großer Teil der Verstoffwechslung von Esomeprazol erfolgt durch das polymorphe CYP2C19, das für die Bildung der Hydroxy- und Desmethylmetaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist. Der verbleibende Teil wird durch eine andere spezifische Isoform, nämlich CYP3A4, verstoffwechselt, die für die Bildung von Esomeprazolsulfon, dem Hauptmetaboliten im Plasma, verantwortlich ist.

### Elimination

Die nachfolgend angegebenen Parameter beziehen sich hauptsächlich auf die Pharmakokinetik bei Personen mit einem funktionstüchtigen CYP2C19-Enzym, einem so genannten „extensive metaboliser“ (schnellen Verstoffwechsler).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/Stunde nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/Stunde nach einer Mehrfachgabe. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert, ohne Anhaltspunkt zur Kumulation bei einmal täglicher Anwendung.

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

#### Linearität/Nicht-Linearität

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Langsame Verstoffwechsler*

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

##### Geschlecht

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

##### Leberfunktionsstörung

Der Metabolismus von Esomeprazol kann bei Patienten mit leicht bis mäßig verringerter Leberfunktion beeinträchtigt sein. Die Metabolisierungsrate ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung vermindert, wobei eine Verdoppelung der 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 schwere 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 oder seine Hauptmetaboliten ohne Anhaltspunkt zur Kumulation bei einmal täglichen Gabe.

##### Nierenfunktion

Es sind keine Untersuchungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt worden. Da die Niere für die Ausscheidung der Metaboliten von Esomeprazol verantwortlich ist, nicht jedoch für die

Elimination von Esomeprazol, ist nicht zu erwarten, dass der Metabolismus von Esomeprazol bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verändert ist.

#### Ältere Patienten

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

#### Kinder und Jugendliche

In einer randomisierten, multinationalen Open-Label Dosis-Wiederholungs-Studie wurde Esomeprazol einmal täglich als 3-minütige Injektion über 4 Tage verabreicht. Die Studie wurde insgesamt bei 59 pädiatrischen Patienten im Alter von 0 bis 18 Jahren durchgeführt. 50 Patienten (7 Kinder in der Altersgruppe 1 bis 5 Jahren) beendeten die Studie und ihre Daten wurden bezüglich der Pharmakokinetik von Esomeprazol ausgewertet.

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

Altersgruppe	Dosierungsgruppe	AUC ( $\mu\text{mol}\times\text{h/l}$ )	$C_{SS, \max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
0-1 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 bis zu 1 Monat war definiert als Patient mit einem korrigierten Alter von  $\geq 32$  Wochen und  $< 44$  Wochen, wobei als korrigiertes Alter die Summe aus der Schwangerschaftsdauer und dem Alter nach der Geburt in vollendeten Wochen definiert war. Ein Patient in der Altersgruppe 1 bis 11 Monate hatte ein korrigiertes Alter von  $\geq 44$  Wochen.

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

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

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Folgende Nebenwirkungen



wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat (Ph.Eur)

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

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

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

21 Monate

#### Haltbarkeit nach Rekonstitution

Nicht im Kühlschrank lagern.

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, das Rekonstitutions-Verfahren schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn sie nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalverpackung aufbewahren um den Inhalt vor Licht zu schützen. Durchstechflaschen können jedoch bis zu 24 Stunden außerhalb der Faltschachtel in normalem Tageslicht aufbewahrt werden. Nicht über 25 °C lagern.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

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

Packungsgrößen: 1 Durchstechflasche, 10 und 50 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

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

### *Injektion 40 mg*

Die Injektionslösung (8 mg/ml) wird hergestellt, indem 5 ml einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung zur intravenösen Anwendung zum Inhalt einer Durchstechflasche mit 40 mg Esomeprazol gegeben werden. Die rekonstituierte Lösung ist klar und farblos bis sehr leicht gelblich.

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

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

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

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

Die rekonstituierte Infusionslösung ist klar und farblos bis sehr leicht gelblich.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Tillomed Pharma GmbH  
Mittelstraße 5/5a,  
12529 Schönefeld

Deutschland

Mitvertrieb:

Zentiva Pharma GmbH

65927 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 53 53 010

Telefax: 0800 53 53 011

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

2202884.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

10 Oktober 2019

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig