

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nexium 10 mg magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält: 10 mg Esomeprazol (als Magnesium-Trihydrat).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jeder Beutel enthält: 6,8 mg Saccharose und 2,8 g Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistentes Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, Beutel. Blassgelbes, feines Granulat. Bräunliche Granulatkörnchen können sichtbar sein.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

‘Nexium Suspension zum Einnehmen’ ist hauptsächlich angezeigt für:

Kinder und Jugendliche

Kinder von 1 – 11 Jahren

*Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)*

- Behandlung einer endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD).

Kinder ab 4 Jahren

*In Kombination mit Antibiotika zur Heilung duodenaler Ulcera bedingt durch Helicobacter pylori*

Erwachsene und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren

Für die Anwendungsgebiete bei Patienten ab 12 Jahren siehe Fachinformationen von ‘Nexium magensaftresistente Tabletten’.

‘Nexium Suspension zum Einnehmen’ kann auch bei Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken dispergierter ‘Nexium magensaftresistente Tabletten’ haben angewendet werden.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kinder

## Kinder von 1-11 Jahren mit einem Körpergewicht $\geq 10$ kg

### *Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)*

- Behandlung einer endoskopisch nachgewiesenen erosiven Refluxösophagitis  
Körpergewicht  $\geq 10$  bis  $< 20$  kg: 10 mg einmal täglich 8 Wochen lang.  
Körpergewicht  $\geq 20$  kg: 10 mg oder 20 mg einmal täglich 8 Wochen lang.
- Symptomatische Behandlung der gastroösophagealen Refluxkrankheit (GERD)  
10 mg einmal täglich bis zu 8 Wochen lang

Dosierungen über 1 mg/kg Körpergewicht pro Tag wurden nicht untersucht.

### Kinder ab 4 Jahren:

#### Heilung duodenaler Ulcera bedingt durch *Helicobacter pylori*

Bei Anwendung einer geeigneten Kombinationstherapie sollten offizielle, nationale, regionale und lokale Richtlinien zur bakteriellen Resistenz, Dauer der Therapie (meist 7 Tage, manchmal bis zu 14 Tage) und zum geeigneten Gebrauch von Antibiotika berücksichtigt werden.

Die Behandlung muss von einem Facharzt überwacht werden.

### Dosierungsempfehlung:

Gewicht	Dosierung
$< 30$ kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Nexium 10 mg, Amoxicillin 25 mg/kg Körpergewicht und Clarithromycin 7.5 mg/kg Körpergewicht werden alle gleichzeitig zweimal täglich für 1 Woche verabreicht.
30 - 40 kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Nexium 20 mg, Amoxicillin 750 mg und Clarithromycin 7.5 mg/kg Körpergewicht werden alle gleichzeitig zweimal täglich für 1 Woche verabreicht.
$> 40$ kg	Kombination mit zwei Antibiotika: Nexium 20 mg, Amoxicillin 1 g und Clarithromycin 500 mg werden alle gleichzeitig zweimal täglich für 1 Woche verabreicht.

### Kinder unter 1 Jahr

Die Erfahrung mit der Behandlung von Kindern unter 1 Jahr mit Esomeprazol ist limitiert und eine Behandlung wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.1).

### Erwachsene und Jugendliche ab dem Alter von 12 Jahren

Für die Dosierung bei Patienten ab 12 Jahren ist auf die Fachinformation von Nexium magensaftresistente Tabletten zu verweisen.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht notwendig. Da es nur unzureichende Erfahrungen über Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen gibt, sollte eine Behandlung bei ihnen mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine Dosisanpassung ist bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen nicht notwendig. Bei Patienten  $\geq 12$  Jahren mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte eine Maximaldosis von 20 mg Nexium nicht überschritten werden. Bei Kindern von 1 bis 11 Jahren mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte die Maximaldosis von 10 mg nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 5.2).

#### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

## Art der Anwendung

Für eine Dosis von 10 mg wird der Inhalt eines 10 mg Beutels in ein Glas geleert, das mit 15 ml Wasser gefüllt ist. Für eine Dosis von 20 mg werden zwei 10 mg Beutel in ein Glas geleert, das mit 30 ml Wasser gefüllt ist. Es darf kein kohlenensäurehaltiges Wasser verwendet werden. Der Inhalt soll umgerührt werden bis das Granulat dispergiert ist und das Glas danach einige Minuten stehen gelassen werden, bis sich die Suspension etwas verdickt hat. Danach wird noch einmal umgerührt und das Glas innerhalb von 30 Minuten ausgetrunken. Das Granulat darf weder zerkaut noch zerstoßen werden. Das Glas wird mit 15 ml Wasser nachgespült, um sämtliches Granulat zu erfassen.

Für Patienten mit Nasen-Magen-Sonde bzw. Magensonde: siehe Abschnitt 6.6 für Hinweise zur Handhabung und Anwendung.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Esomeprazol darf nicht zusammen mit Nelfinavir verabreicht 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 Nexium die Symptome verschleiern und eine Diagnose verzögern kann.

#### Langzeitbehandlung:

Bei Patienten unter Langzeitbehandlung (besonders bei solchen, die länger als ein Jahr behandelt werden) sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden. Eine Langzeitbehandlung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

#### Anwendung bei Bedarf:

Patienten, bei denen eine Bedarfstherapie durchgeführt wird, sollten angewiesen werden, ihren Arzt aufzusuchen, wenn sich die Art ihrer Krankheitssymptome verändert. Eine Bedarfstherapie wurde bei Kindern nicht untersucht und wird daher für diese Patientengruppe nicht empfohlen.

#### Eradikation von *Helicobacter pylori*:

Bei der Verschreibung von Esomeprazol zur Eradikation von *Helicobacter pylori* sind mögliche Wechselwirkungen mit allen Komponenten der Tripeltherapie zu bedenken. Clarithromycin ist ein Hemmer von CYP3A4, und es sind daher bei Anwendung der Tripeltherapie bei Patienten, welche laufend andere Arzneimittel einnehmen, die über CYP3A4 metabolisiert werden, wie Cisaprid, die Gegenanzeigen und Wechselwirkungen von Clarithromycin zu bedenken.

#### Gastrointestinale Infektionen:

Eine Behandlung mit Protonenpumpenhemmern kann zu einem leicht erhöhten Risiko für Infektionen des Magen-Darm-Trakts führen, wie z.B. zu einer Infektion mit *Salmonella* und *Campylobacter* (siehe Abschnitt 5.1).

#### Resorption von Vitamin B 12:

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

#### Hypomagnesiämie:

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

Für Patienten, die voraussichtlich über einen längeren Zeitraum behandelt werden oder die PPIs gemeinsam mit Digoxin oder anderen Arzneimitteln einnehmen, die Hypomagnesiämie verursachen können (z.B. Diuretika), soll die Messung des Magnesiumspiegels vor und in regelmäßigen Abständen während der PPI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Frakturrisiko:

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

#### Subakuter kutaner Lupus erythematosus (SCLE)

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

#### Kombination mit anderen Arzneimitteln:

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol mit Atazanavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5). Wenn die Kombination von Atazanavir mit einem Protonenpumpenhemmer als unvermeidlich angesehen wird, wird eine sorgfältige klinische Überwachung in Kombination mit einer Dosiserhöhung von Atazanavir auf 400 mg zusammen mit der Gabe von 100 mg Ritonavir empfohlen; es sollten nicht mehr als 20 mg Esomeprazol angewendet werden.

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

Wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird, sollten die Implikationen für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln aufgrund der wechselnden Plasmakonzentrationen von Esomeprazol bedacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### *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.

#### Saccharose und Glukose:

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose und Glukose. Patienten mit den seltenen Erbkrankheiten Fruktose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten das Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Auswirkungen auf Laboruntersuchungen

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

#### Proteaseinhibitoren:

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

Wurden Atazanavir und Nelfinavir zusammen mit Omeprazol verabreicht, kam es zu verminderten Serumspiegeln. Die gleichzeitige Verabreichung wird nicht empfohlen. Bei einer gleichzeitigen Verabreichung von Omeprazol (40 mg täglich) mit Atazanavir (300 mg)/Ritonavir (100 mg) kam es bei gesunden Probanden zu einer deutlichen Reduktion der Atazanavir Aufnahme (ungefähr 75% Abfall in AUC (Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve),  $C_{max}$  und  $C_{min}$ ). Eine Erhöhung der Atazanavir Dosis auf 400 mg führte nicht zu einer Kompensation der durch Omeprazol verringerten Atazanavir Aufnahme. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (20 mg 1mal täglich) mit Atazanavir 400 mg/Ritonavir 100 mg an gesunde Probanden führte zu einer um ca. 30% verringerten Aufnahme von Atazanavir im Vergleich zu der Aufnahme, die mit einer 1mal täglichen Gabe von Atazanavir 300 mg/Ritonavir 100 mg ohne Omeprazol 20 mg beobachtet wurde. Die gleichzeitige Verabreichung von Omeprazol (40 mg 1mal täglich) verringerte die mittlere Nelfinavir AUC,  $C_{max}$  und  $C_{min}$  um 36-39 % und die mittlere AUC,  $C_{max}$  und  $C_{min}$  des pharmakologisch wirksamen Metaboliten M8 um 75-92%. Aufgrund der ähnlichen pharmakodynamischen Wirkungen und pharmakokinetischen Eigenschaften von Omeprazol und Esomeprazol wird die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Atazanavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4) und die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und Nelfinavir ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

#### Methotrexat:

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

#### Tacrolimus:

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

#### *Arzneimittel mit pH-abhängiger Resorption*

Die Verringerung der Magensäure-Konzentration während einer Behandlung mit Esomeprazol oder anderen Protonenpumpeninhibitoren kann die Resorption von Arzneimitteln mit pH-abhängiger Resorption im Magen verringern oder erhöhen. Sowie mit anderen Arzneimitteln, die den intragastrischen Säuregehalt verringern, kann auch während der Behandlung mit Esomeprazol die Resorption von Arzneimitteln wie Ketoconazol, Itraconazol und Erlotinib verringert werden während, die Resorption von Arzneimitteln wie Digoxin erhöht wird. Die gleichzeitige Behandlung von gesunden Probanden mit Omeprazol (20 mg täglich) und Digoxin erhöhte die Bioverfügbarkeit von Digoxin um 10% (bis zu 30% bei zwei von zehn Probanden). Toxizität von Digoxin wurde selten gemeldet. Vorsicht ist jedoch geboten während der Behandlung von älteren Patienten mit hohen Esomeprazol-Dosen. Ein therapeutisches Drug-Monitoring von Digoxin sollte dann verstärkt durchgeführt werden.

#### *Arzneimittel, die über CYP2C19 verstoffwechselt werden*

Esomeprazol hemmt CYP2C19, ein wesentliches Enzym durch das Esomeprazol verstoffwechselt wird. Bei gleichzeitiger Anwendung von Esomeprazol und Substanzen, die ebenfalls über das Enzym CYP2C19 verstoffwechselt werden, wie u. a. Diazepam, Citalopram, Imipramin, Clomipramin, Phenytoin, kann deshalb die Plasmakonzentration dieser Substanzen erhöht werden, so dass eine Herabsetzung der Dosis erforderlich werden kann. Dies sollte insbesondere dann bedacht werden, wenn Esomeprazol zur Bedarfstherapie verordnet wird.

#### Diazepam:

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

#### Phenytoin:

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

#### Voriconazol:

Die gleichzeitige Anwendung von Omeprazol (40 mg 1-mal täglich) und Voriconazol erhöhte die  $C_{max}$  von Voriconazol (einem CYP2C19-Substrat) um 15% und die AUC um 41%.

#### Cilostazol:

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

#### Cisaprid:

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige 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 alleinigen Gabe von Cisaprid beobachtet wurde, nahm bei kombinierter Gabe von Cisaprid und Esomeprazol nicht weiter zu (siehe Abschnitt 4.4).

#### Warfarin:

Im Rahmen einer klinischen Prüfung lagen die Gerinnungszeiten bei Patienten, die gleichzeitig mit Warfarin und 40 mg Esomeprazol behandelt wurden innerhalb des empfohlenen Bereiches. Jedoch wurde seit Markteinführung bei der gleichzeitigen Behandlung über wenige Einzelfälle von klinisch signifikant erhöhten INR-Werten berichtet. Bei Patienten, die gleichzeitig Warfarin oder andere

Cumarinderivate einnehmen, werden entsprechende Kontrollen bei Beginn und am Ende einer Behandlung mit Esomeprazol empfohlen.

#### Clopidogrel:

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

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

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

#### Untersuchte Arzneimittel ohne klinisch relevante Interaktionen:

##### Amoxicillin und Chinidin:

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

##### Naproxen oder Rofecoxib:

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

#### Beeinflussung der Pharmakokinetik von Esomeprazol durch andere Arzneimittel

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

Esomeprazol wird durch die Enzyme CYP2C19 und CYP3A4 metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und dem CYP3A4-Hemmer Clarithromycin (2-mal täglich 500 mg) führte zu einer Verdoppelung der Exposition (AUC) von Esomeprazol.

Die gleichzeitige Anwendung von Esomeprazol und einem kombinierten CYP2C19- und CYP3A4-Hemmer kann zu einer mehr als Verdoppelung der AUC 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. Eine Langzeitbehandlung ist indiziert bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (siehe Abschnitt 4.1).

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

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

#### Kinder und Jugendliche

Interaktionsstudien wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

#### Schwangerschaft:

Die klinischen Daten zur Anwendung von Nexium in der Schwangerschaft sind nicht ausreichend. Daten aus epidemiologischen Studien mit einer größeren Anzahl von Anwendungen des racemischen Gemisches Omeprazol in der Schwangerschaft zeigen keine teratogene oder fetotoxische Wirkung. 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. Das Arzneimittel sollte schwangeren Frauen nur mit Vorsicht verordnet werden.

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

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

#### Stillzeit:

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

#### Fertilität:

Tierstudien mit dem racemischen Gemisch Omeprazol zeigen bei oraler Verabreichung keinen Hinweis auf eine mögliche Auswirkung auf die Fertilität.

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

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

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils:

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

#### Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen sind aufgrund von klinischen Studien zu Esomeprazol sowie seit Markteinführung festgestellt bzw. vermutet worden. Keine davon war dosisbezogen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: Sehr häufig (>1/10), Häufig ( $\geq 1/100$  bis < 1/10), gelegentlich ( $\geq 1/1000$  bis < 1/100), selten ( $\geq 1/10\ 000$  bis < 1/1000), sehr selten (< 1/10000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Leukopenie, Thrombozytopenie

Sehr selten: Agranulozytose, Panzytopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Überempfindlichkeitsreaktionen, z. B. Fieber, angioneurotisches Ödem und anaphylaktische Reaktionen/anaphylaktischer Schock

## Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: periphere Ödeme

Selten: Hyponatriämie

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

## Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Insomnie

Selten: Agitation, Verwirrheitszustände, Depressionen

Sehr selten: Aggressivität, Halluzinationen

## Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Schwindel, Parästhesie, Somnolenz

Selten: Geschmacksstörungen

## Augenerkrankungen

Selten: Verschwommenes Sehen

## Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Gelegentlich: Vertigo

## Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Bronchospasmus

## Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Abdominalschmerzen, Konstipation, Diarrhö, Flatulenz, 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 oder ohne Gelbsucht

Sehr selten: Leberversagen, Enzephalopathie bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung

## Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Dermatitis, Pruritus, Exanthem, Urtikaria

Selten: Alopezie, Photosensibilität

Sehr selten: Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch-Epidermale Nekrolyse (TEN), Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Nicht bekannt: Subakuter kutaner Lupus erythematosus (siehe Abschnitt 4.4)

## Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Selten: Arthralgie, Myalgie

Sehr selten: Muskelschwäche

## Erkrankungen der Nieren und Harnwege

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

## Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Gynäkomastie

## Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Selten: Unwohlsein, vermehrtes Schwitzen

### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

### **Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

AT-1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Bisher liegen sehr begrenzte Erfahrungen zur absichtlichen Überdosierung vor. Die im Zusammenhang mit der Einnahme von 280 mg Esomeprazol beschriebenen Symptome waren gastrointestinale Symptome und Schwäche. Bei Einzeldosen von 80 mg Esomeprazol wurden keine Nebenwirkungen beobachtet. Es ist kein spezielles Gegenmittel bekannt. Esomeprazol ist stark an Plasmaproteine 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: Mittel bei Säure-bedingten Erkrankungen, Protonenpumpenhemmer  
ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol ist das S-Isomer von Omeprazol und vermindert die Sekretion von Magensäure über einen spezifischen, 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  $H^+K^+$  - ATPase, die Protonenpumpe, hemmt und sowohl die basale als auch die stimulierbare Säuresekretion verringert.

### Pharmakodynamische Wirkung

Nach oraler Gabe von 20 mg bzw. 40 mg Esomeprazol setzt die Wirkung innerhalb einer Stunde ein. Bei wiederholter Anwendung von 20 mg Esomeprazol 1-mal täglich über 5 Tage ist die durchschnittliche maximale pentagastrinstimulierte Säureproduktion um 90% vermindert (gemessen am 5. Tag, 6 - 7 Stunden nach der Anwendung).

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 innerhalb von 24 Stunden auf Werte über 4 angehoben. Der Anteil der Patienten, bei denen der pH-Wert im Magen für mindestens 8, 12 bzw. 16 Stunden bei über 4 lag, betrug für Esomeprazol 20 mg 76%, 54% und 24%. Für 40 mg Esomeprazol betrug der entsprechende Anteil 97%, 92% und 56%.

Durch Verwendung der AUC als Surrogatparameter für die Plasmakonzentration konnte ein Zusammenhang zwischen der Hemmung der Säuresekretion und der Dosis gezeigt werden.

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

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

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

Während der Langzeitbehandlung mit sekretionshemmenden Arzneimitteln wurden auftretende Drüsenzysten im Magen mit einer etwas erhöhten Häufigkeit 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 säurereduzierenden Substanzen kann das Risiko für Magen-Darm-Infektionen, wie z.B. mit Salmonella und Campylobacter und bei hospitalisierten Patienten möglicherweise auch *Clostridium difficile*, leicht erhöhen.

## Kinder

### GERD bei Kindern im Alter von 1 bis 11 Jahren

In einer multizentrischen, im Parallelgruppen-Design durchgeführten, Studie wurden 109 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 11 Jahren mit endoskopisch nachgewiesener GERD einmal täglich bis zu 8 Wochen lang mit Nexium behandelt, um Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit zu erheben. Die Dosierungen pro Patient wurden entsprechend dem Körpergewicht wie folgt gewählt:

Gewicht < 20 kg: Einmal tägliche Behandlung mit 5 mg oder 10 mg Esomeprazol.

Gewicht ≥ 20 kg: Einmal tägliche Behandlung mit 10 mg oder 20 mg Esomeprazol.

Die Patienten wurden endoskopisch auf das mögliche Bestehen einer erosiven Ösophagitis untersucht. 53 Patienten litten an einer erosiven Ösophagitis zu Beginn der Studie. Von den 45 Patienten, die nach der 8-wöchigen Behandlung endoskopisch untersucht wurden, war bei 42 Patienten (93,3%) eine Heilung (88,9%) oder eine Verbesserung (4,4%) ihrer erosiven Ösophagitis festzustellen.

### GERD bei Säuglingen im Alter von 0-11 Monaten

In einer Placebo-kontrollierten Studie (98 Patienten im Alter von 1-11 Monaten) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen von GERD evaluiert. Es wurden 1 mg/kg Esomeprazol einmal täglich für 2 Wochen verabreicht (nicht verblindete Phase) und 80 Patienten wurden für weitere 4 Wochen eingebunden (doppelblind, Behandlungs-Absetz-

Phase). Was den primären Endpunkt Therapieabbruch aufgrund einer Verschlechterung der Symptome betrifft, lag kein signifikanter Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo vor.

In einer Placebo-kontrollierten Studie (52 Patienten im Alter < 1 Monat) wurden die Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit GERD-Symptomen evaluiert. 0.5 mg/kg Esomeprazol einmal täglich wurden für mindestens 10 Tage verabreicht. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Esomeprazol und Placebo im primären Endpunkt Änderung im Vergleich zur Baseline der Anzahl des Auftretens von GERD-Symptomen.

Weiters zeigen Ergebnisse aus pädiatrischen Studien, dass 0,5 mg/kg und 1,0 mg/kg Esomeprazol bei Säuglingen < 1 Monat und Säuglingen von 1 bis 11 Monaten den mittleren Prozentsatz der Zeit mit einem intra-ösophagealen pH-Wert < 4 senken.

Das Sicherheitsprofil zeigte sich ähnlich dem der Erwachsenen.

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Esomeprazol ist säurelabil und wird oral in Form von magensaftresistentem Granulat angewendet. Die *In-vivo*-Umwandlung zum R-Isomer ist vernachlässigbar klein. Die Aufnahme von Esomeprazol erfolgt schnell, wobei die maximalen Plasmaspiegel ungefähr 1-2 Stunden nach der Anwendung auftreten. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nach einer Einzeldosis von 40 mg 64% und erhöht sich nach wiederholter täglicher Einmalgabe auf 89%. Für 20 mg Esomeprazol sind die entsprechenden Werte 50% bzw. 68%. Nahrungsaufnahme verzögert und reduziert die Resorption von Esomeprazol, dies hat jedoch keinen signifikanten Einfluss auf den Effekt von Esomeprazol auf den Säuregehalt des Magensaftes.

### 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 P450 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, sogenannte „extensive metabolizer“ (schnelle Verstoffwechsler).

Die Gesamtplasmaclearance beträgt ca. 17 l/h nach einer Einzeldosis und ca. 9 l/h nach einer Mehrfachanwendung. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt nach wiederholter täglicher Einmalgabe ungefähr 1,3 Stunden. Esomeprazol wird im Dosierungsintervall vollständig aus dem Plasma eliminiert mit keinem Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1mal täglichen 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 Pharmakokinetik von Esomeprazol wurde in Dosierungen von bis zu 40 mg zweimal täglich untersucht. Die Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeit-Kurve nimmt mit wiederholter Esomeprazolgabe zu. Diese Zunahme ist dosisabhängig und führt zu einer überproportionalen Erhöhung der AUC nach wiederholter Gabe. 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 Sulfonylmetaboliten bewirkt wird.

### Besondere Patientengruppen

#### Schlechte Metabolisierer

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 durch CYP3A4 katalysiert. Nach wiederholter 1-mal täglicher Anwendung von 40 mg Esomeprazol war die durchschnittliche Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve 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. Diese Ergebnisse haben keine Auswirkungen auf die Dosierung von Esomeprazol.

#### Geschlecht:

Nach einer Einmaldosis von 40 mg Esomeprazol ist die mittlere Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve bei Frauen ungefähr um 30% größer als bei Männern. Nach wiederholter 1-mal täglicher Einnahme wurde kein geschlechtsspezifischer Unterschied beobachtet. Auch diese Befunde haben keinen Einfluss auf die Dosierung von Esomeprazol.

#### Beeinträchtigte Leberfunktion

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 Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve von Esomeprazol auftritt. Daher sollten Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit einer Dosis von maximal 20 mg behandelt werden. Esomeprazol und seine Hauptmetaboliten zeigen keinen Anhaltspunkt zur Kumulation bei einer 1mal täglichen Gabe.

#### Beeinträchtigte 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

#### *Jugendliche von 12 bis 18 Jahren:*

Nach Mehrfachgabe von 20 mg und 40 mg Esomeprazol waren bei den 12- bis 18-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) und die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ) für beide Dosierungen vergleichbar mit denen bei Erwachsenen.

#### *Kinder von 1-11 Jahren*

Nach Mehrfachgabe von 10 mg Esomeprazol war bei den 1- bis 11-Jährigen die Bioverfügbarkeit (AUC) vergleichbar mit der, die bei Jugendlichen und Erwachsenen nach Gabe von 20 mg beobachtet wurde. Die Mehrfachgabe von 20 mg Esomeprazol führte zu einer höheren Verfügbarkeit (AUC) bei 6- bis 11-Jährigen verglichen mit derselben Dosis bei Jugendlichen und Erwachsenen.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten, basierend auf herkömmlichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, Karzinogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, ergaben keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen. Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren unter Expositions-Leveln, die vergleichbar mit einer klinischen Exposition sind, auf und könnten daher eine Relevanz für die klinische Anwendung haben: In Studien zur Kanzerogenität bei Ratten mit dem 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. Toxizitätsstudien an jungen Ratten und Hunden ergaben nach Esomeprazolgabe über einen Zeitraum von 3 Monaten keine neuen oder unerwarteten Ergebnisse im Vergleich zu den Ergebnissen bei ausgewachsenen Tieren.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Esomeprazol-Granulat

Glycerolmonostearat 40-55,  
Hydroxypropylcellulose,  
Hypromellose,  
Magnesiumstearat,  
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) Dispersion 30%,  
Polysorbat 80,  
Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose und Maisstärke),  
Talkum,  
Triethylcitrat

#### Hilfsstoff-Granulat

Wasserfreie Citronensäure (zur pH-Wert Einstellung),  
Crospovidon,  
Glucose,  
Hydroxypropylcellulose,  
Eisenoxid gelb (E 172),  
Xanthangummi

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre  
Rekonstituiertes Granulat innerhalb von 30 Minuten aufbrauchen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Umkarton mit 28 oder 30 Beuteln. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

Beutel (enthält Granulat): Laminat, bestehend aus 3 Schichten: Polyethylen Terephthalat (PET), Aluminium, Low Density Polyethylene (LDPE), welches das Granulat vor Feuchtigkeit schützt.

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Anwendung über eine Nasen-Magen-Sonde oder Magensonde:

- 1.) Für eine 10 mg Dosis wird der Inhalt eines 10 mg Beutels in ein Glas geleert, das 15 ml Wasser enthält.
- 2.) Für eine 20 mg Dosis wird der Inhalt von zwei 10 mg Beuteln in ein Glas geleert, das 30 ml Wasser enthält.
- 3.) Umrühren.
- 4.) Suspension einige Minuten stehen lassen, bis diese eine dickflüssige Konsistenz angenommen hat.
- 5.) Nochmals umrühren.
- 6.) Suspension in eine Spritze überführen.
- 7.) Die Suspension wird innerhalb von 30 Minuten nach Rekonstitution durch die Nasen-Magen-Sonde bzw. die Magensonde (Sondengröße 6 Charrière oder größer) injiziert.
- 8.) Für eine 10 mg Dosis wird die Spritze ein weiteres Mal mit 15 ml Wasser gefüllt, bzw. für eine 20 mg Dosis mit 30 ml Wasser.
- 9.) Die Spritze wird geschüttelt und eventuell in der Sonde verbliebenes Granulat in den Magen gespült.

Nicht verwendete Suspension muss verworfen werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Grünenthal Österreich GmbH  
Mariahilfer Straße 123/TOP 341  
1060 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-27570

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juni 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. März 2010

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2024

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.