

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium 10 mg Sachet, maagsapersistent granulaat voor orale suspensie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet bevat: 10 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke sachet bevat 6,8 mg sucrose en 2,8 g glucose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapersistent granulaat voor orale suspensie, sachet.

Kleine lichtgele granules. Bruinkleurige granules kunnen zichtbaar zijn.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Nexium orale suspensie is primair geïndiceerd voor:

#### Pediatrische patiënten

##### Kinderen van 1-11 jaar.

*Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*

- Behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

##### Kinderen ouder dan 4 jaar

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni in combinatie met antibiotica

##### Volwassenen en jongvolwassenen vanaf 12 jaar

Voor indicaties bij patiënten vanaf 12 jaar wordt verwezen naar de SPC van Nexium maagsapersistente tabletten.

Nexium orale suspensie kan ook worden gebruikt door patiënten die problemen hebben bij het slikken van gedispergeerde Nexium maagsapersistente tabletten.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

##### Pediatrische patiënten

##### Kinderen van 1-11 jaar met een lichaamsgewicht $\geq 10$ kg

*Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*

- *Behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis*  
Lichaamsgewicht  $\geq 10$  -  $<20$  kg: 10 mg, een maal daags gedurende 8 weken.  
Lichaamsgewicht  $\geq 20$  kg: 10 mg of 20 mg, een maal daags gedurende 8 weken.
- *Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*  
10 mg, een maal daags, tot 8 weken.

Doseringen van meer dan 1 mg/kg/dag zijn niet onderzocht.

*Kinderen ouder dan 4 jaar*

*Behandeling van een door Helicobacter pylori veroorzaakte ulcus duodeni*

Bij het selecteren van de juiste combinatiebehandeling moet aandacht gegeven worden aan de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen), en het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een specialist.

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
< 30 kg	Combinatie met twee antibiotica: Nexium 10 mg, amoxicilline 25 mg / kg lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg / kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Nexium 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg / kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Nexium 20 mg, amoxicilline 1000 mg en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

*Kinderen jonger dan 1 jaar*

De ervaring van behandeling met esomeprazol bij kinderen < 1 jaar is beperkt en behandeling wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 5.1).

*Volwassenen en jongvolwassenen vanaf 12 jaar*

Voor dosering bij patiënten vanaf 12 jaar wordt verwezen naar de SPC van Nexium maagsapresistente tabletten.

*Speciale populaties*

*Verminderde nierfunctie*

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie dienen, vanwege de beperkte ervaring, met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

*Verminderde leverfunctie*

Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten  $\geq 12$  jaar met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 20 mg niet overschreden te worden. Bij kinderen van 1-11 jaar met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 10 mg niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

### *Ouderen*

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

### Wijze van toediening

Voor een dosis van 10 mg: Leeg de inhoud van een 10 mg sachet in een glas gevuld met 15 ml water. Voor een dosis van 20 mg: Leeg de inhoud van twee 10 mg sachets in een glas gevuld met 30 ml water. Gebruik geen water met koolzuur. Roer het mengsel totdat de granules zijn gedispergeerd en laat het een paar minuten staan om in te dikken. Roer nogmaals en drink het mengsel binnen 30 minuten op. De granules mogen niet worden gekauwd of fijn gemalen. Spoel na met 15 ml water om alle granules binnen te krijgen.

Voor patiënten met een neus- of maagsonde: zie rubriek 6.6 voor instructies voor gebruik en toediening.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Esomeprazol mag niet tegelijk met nelfinavir worden gegeven (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij alarmsymptomen (zoals bijvoorbeeld fors en onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, haematemesis of melaena) en bij een vermoed of aanwezig ulcus ventriculi, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met Nexium kan namelijk de klachten verlichten en de diagnose mogelijk vertragen.

#### Onderhoudsbehandeling

Patiënten op onderhoudsbehandeling met Nexium (met name langer dan 1 jaar) moeten met enige regelmaat worden gevolgd. Onderhoudsbehandeling is geïndiceerd bij volwassenen en jongvolwassenen vanaf 12 jaar (zie rubriek 4.1).

#### Zo nodig ('on demand') behandeling

Patiënten die esomeprazol zo nodig ('on demand') gebruiken, moeten worden aangeraden contact op te nemen met hun arts, indien de aard van hun klachten verandert. 'On demand' behandeling is niet onderzocht bij kinderen en is daarom niet aanbevolen bij deze patiëntgroep.

#### Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* moet men met mogelijke interacties met de antibiotica van de tripletherapie rekening houden. Claritromycine geeft een krachtige remming van CYP3A4; men moet derhalve rekening houden met de contra-indicaties en interacties van claritromycine, wanneer de tripletherapie wordt toegepast bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals bijvoorbeeld cisapride.

#### Gastro-intestinale infecties

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

#### Absorptie van vitamine B12

Net zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging

worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine-B12-absorptie bij langdurige behandeling.

#### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer zoals esomeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer. Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

#### Risico op fracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

#### Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Nexium Sachet stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen met de behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Wanneer esomeprazol als zo nodig ('on demand') behandeling wordt voorgeschreven, moet men rekening houden met interacties met andere geneesmiddelen, omdat bij zo nodig ('on demand') behandeling de plasmaconcentratie van esomeprazol kan fluctueren (zie rubriek 4.5).

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's - Serious cutaneous adverse reactions)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld in verband met behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij indicatieve tekenen of symptomen waarnemen.

De behandeling met esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg/nauwkeurige controle te worden verleend.

Een nieuwe challenge mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS.

#### Sucrose en glucose

Dit geneesmiddel bevat sucrose en glucose. Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken.

#### Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met esomeprazol ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

#### Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

##### *Proteaseremmers*

Er zijn meldingen van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de intragastrische pH tijdens behandeling met omeprazol zou de absorptie van de proteaseremmers kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een maal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub>). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg een maal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de atazanavir blootstelling in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir een maal daags zonder 20 mg omeprazol een maal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een maal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige toediening met omeprazol (40 mg een maal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol een maal daags had geen effect op de blootstelling aan darunavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 20 mg esomeprazol een maal daags had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder

gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 40 mg omeprazol een maal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir).

#### *Methotrexaat*

Bij gelijktijdig gebruik met PPI's is bij enkele patiënten toename van methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan een tijdelijk staken van esomeprazol overwogen worden.

#### *Tacrolimus*

Er is melding gemaakt van verhoogde tacrolimus serumspiegels bij gelijktijdig gebruik van esomeprazol. Een verhoogde controle van de concentraties van tacrolimus, alsook van de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus zal indien nodig moeten worden aangepast.

#### *Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie*

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Net zoals bij andere geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Echter, voorzichtigheid is geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. Therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

#### *Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19*

Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc, de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen. Een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Hiermee moet met name bij zo nodig ('on demand') behandeling rekening worden gehouden.

#### *Diazepam*

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol met diazepam leidde tot een afname van 45% van de diazepamklaring door CYP2C19.

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een verhoging van de dal-plasmaspiegels van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt.

#### *Voriconazol*

Omeprazol (40 mg een maal daags) verhoogt de  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

#### *Cilostazol*

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een cross-over-studie toegediend aan gezonde personen in doses van 40 mg, verhoogde de  $C_{max}$  en AUC van cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en van een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

### *Cisapride*

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van de AUC van cisapride van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie rubriek 4.4).

### *Warfarine*

In een klinische studie liet gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en warfarine zien dat de coagulatiezeiten binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, sinds het op de markt is, werden enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten, nauwlettend te volgen.

### *Clopidogrel*

De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK) / farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis / 75 mg onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metabooliet van clopidogrel van gemiddeld 40% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 14%.

In een studie met gezonde vrijwilligers werd een verminderde blootstelling aan de actieve metabooliet van clopidogrel waargenomen van bijna 40% wanneer een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. Echter de maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was hetzelfde in beide groepen.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

### *Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie*

#### *Amoxicilline en kinidine*

Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

#### *Naproxen of rofecoxib*

Gedurende korte termijn studies waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met òf naproxen òf rofecoxib werd bekeken, konden geen enkele klinische relevante farmacokinetische interacties worden vastgesteld.

### Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

#### *Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen*

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en het CYP3A4-inhiberende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 inhiberen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-inhiberende voriconazol verhoogde de AUC<sub>τ</sub> van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in deze gevallen. Aanpassing van de dosering dient echter wel te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven. Onderhoudsbehandeling is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar zie rubriek 4.1).

#### *Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren*

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie esomeprazol in het serum door versnelling van het metabolisme van esomeprazol.

#### Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens tijdens de zwangerschap over Nexium. Voor het racemisch mengsel omeprazol zijn er gegevens, afkomstig uit epidemiologische studies, over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze gaven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel (omeprazol). Bij het voorschrijven van Nexium aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen de 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat esomeprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazol dient daarom niet te worden gebruikt gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, hadden geen gevolgen voor wat betreft vruchtbaarheid. Er zijn bijwerkingen gemeld zoals duizeligheid (soms) en visusstoornis (zelden) (zie rubriek 4.8). Indien dit invloed heeft op de patiënt, moet rijden en gebruik van machines vermeden worden.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Nexium heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn bijwerkingen gemeld zoals duizeligheid (soms) en visusstoornis (zelden) (zie rubriek 4.8). Indien dit invloed heeft op de patiënt, moet rijden en gebruik van machines vermeden worden.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid vallen onder de bijwerkingen die het meest gemeld zijn in klinische studies (en ook uit het gebruik sinds het op de markt is). Bovendien is het veiligheidsprofiel gelijk voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

### Bijwerkingen in tabel

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing gegevens. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: zeer vaak (> 1/10); vaak ( $\geq 1/100$ , < 1/10); soms ( $\geq 1/1.000$ , < 1/100); zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: leukopenie; trombocytopenie.  
Zeer zelden: agranulocytose; pancytopenie.

### Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock.

### Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: perifere oedeem.  
Zelden: hyponatriëmie.  
Niet bekend: hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met tot hypokaliëmie.

### Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid.  
Zelden: onrust; verwardheid; depressie.  
Zeer zelden: agressie; hallucinaties.

### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.  
Soms: duizeligheid; paresthesie; slaperigheid.  
Zelden: smaakstoornis.

### Oogaandoeningen

Zelden: visusstoornis.

### Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo.

### Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: bronchospasmen.

### Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: abdominale pijn; obstipatie; diarree; flatulentie; misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne).  
Soms: droge mond.  
Zelden: stomatitis; gastro-intestinale candidiasis.  
Niet bekend: microscopische colitis

### Lever- en galaandoeningen

Soms: toename in leverenzymen.  
Zelden: hepatitis met of zonder geelzucht.  
Zeer zelden: leverinsufficiëntie; encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte.

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: dermatitis; pruritus; huiduitslag; urticaria.  
Zelden: alopecia; fotosensibiliteit.

Zeer zelden: erythema multiforme; Stevens-Johnsonsyndroom; toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)  
Niet bekend: Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4).  
Zelden: gewrichtspijn; myalgie.  
Zeer zelden: spierzwakte.

#### Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële nefritis; bij enkele patiënten is gelijktijdig nierfalen gerapporteerd.

#### Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: malaise; toegenomen transpiratie.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen, beschreven bij een opzettelijke overdosering met 280 mg esomeprazol, waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol verliepen zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, is de behandeling van overdosering ondersteunend en symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische groep: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompremmers, ATC-code: A02B C05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De R- en de S-isomeer van omeprazol hebben vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in het sterk zure milieu van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het enzym H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (de zuurpomp) wordt geremd. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol treedt effect binnen een uur op. De gemiddelde piek-zuurproductie na pentagastrinestimulatie daalde met 90%, wanneer na herhaalde toediening gedurende 5 dagen van een maal daags 20 mg esomeprazol, werd gemeten op dag vijf 6-7 uur na dosering.

Na 5 dagen orale dosering van 20 en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 resp. 17 van de 24 uur boven de 4 gehouden bij patiënten met symptomatische refluxziekte (GORZ). 20 mg esomeprazol houdt bij respectievelijk 76%, 54% en 24% van de patiënten gedurende minimaal 8, 12 en 16 van de 24 uur de pH boven de 4. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol zijn 97%, 92% en 56%.

Gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, is een relatie met de remming van de maagzuursecretie aangetoond.

Esomeprazol 40 mg geneest ongeveer 78% van de patiënten met reflux oesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden

Bij zowel kinderen als volwassenen op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal ECL cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens onderhoudsbehandeling met maagzuurremmende geneesmiddelen is een iets verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze zijn goedaardig, lijken reversibel en zijn een fysiologisch gevolg van sterke zuurremming.

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere protonpompremmers, kan een toename geven van het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Pediatrische patiënten

##### *Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen van 1-11 jaar*

In een multi-centrum, parallelle groep studie zijn 109 pediatrische patiënten (1-11 jaar oud) met endoscopisch bewezen GORZ éénmaal daags gedurende 8 weken behandeld met NEXIUM om de veiligheid en verdraagzaamheid te onderzoeken. De dosering naar lichaamsgewicht van de patiënt was als volgt:

Lichaamsgewicht < 20 kg: een maal daags behandeld met esomeprazol 5 mg of 10 mg.

Lichaamsgewicht ≥ 20 kg: een maal daags behandeld met esomeprazol 10 mg of 20 mg.

Bij deze patiënten werd endoscopisch vastgesteld of er sprake was van erosieve oesofagitis of niet. Bij de uitgangssituatie hadden 53 patiënten erosieve oesofagitis. Van de 45 patiënten die het onderzoek vervolgden was bij 42 (93,3%) patiënten de erosieve oesofagitis genezen (88,9%) of verbeterd (4,4%) na 8 weken behandeling.

##### *Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen 0 – 11 maanden*

In een placebogecontroleerde studie (98 patiënten van 1 – 11 maanden oud) werden werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met tekenen en symptomen van GORZ. Esomeprazol 1 mg/kg werd een maal daags gedurende 2 weken gegeven (open label fase) en 80 patiënten werden geïncubeerd voor 4 additionele weken (dubbelblind, behandel-uitvalfase). Er was geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo met betrekking tot het primaire eindpunt, tijd tot beëindiging als gevolg van symptoomverergering.

In een placebogecontroleerde studie (52 patiënten jonger dan 1 maand oud) werden werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met symptomen van GORZ. Esomeprazol 0,5 mg/kg werd een maal daags gedurende minimaal 10 dagen gegeven. Er was geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo met betrekking tot het primaire eindpunt, verandering in het aantal voorvallen van GORZ symptomen ten opzichte van baseline.

Resultaten van de pediatrie studies lieten verder zien dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol bij kinderen van respectievelijk < 1 maand oud en 1 – 11 maanden oud, het gemiddelde percentage tijd met intra-oesofagaal pH < 4 verminderde.

Het veiligheidsprofiel blijkt gelijk te zijn aan dat van volwassenen.

In een studie bij kinderen met GORZ (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een lichte graad van ECL celhyperplasie. De klinische betekenis hiervan is niet bekend en er ontstonden geen atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating. *In-vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd; de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol en neemt toe tot 89% na herhaalde, een maal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. Hoewel voedselinname de absorptie van esomeprazol vertraagt en vermindert, heeft dit geen significante invloed op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

### Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume tijdens 'steady-state' is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

### Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem (CYP). Het grootste gedeelte van het metabolisme is afhankelijk van het polymorfe enzym CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxy- en demethylmetabolieten van esomeprazol. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een ander specifiek iso-enzym, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

### Eliminatie

De hieronder vermelde parameters zijn voornamelijk representatief voor de farmacokinetiek van individuen met een goed functionerend CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'extensive metabolisers'.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, een maal daagse toediening. Bij een maal daagse dosering wordt esomeprazol tussen de doseringsintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder enige neiging tot accumulatie. De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de faeces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosis-afhankelijk en leidt tot een

meer dan dosisproportionele toename in de AUC na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van de afname van het 'first pass' metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliëet.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### 'Poor metabolisers'

Ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde een maal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19 enzym. De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

#### Geslacht

Na een enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde, een maal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de doseringen van esomeprazol.

#### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metaboliëten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een eenmaal daagse dosering.

#### Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn geen studies uitgevoerd. Omdat de nier verantwoordelijk is voor de uitscheiding van de metaboliëten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moederverbinding, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

#### Ouderen

Bij oudere personen (71-80 jaar) is het metabolisme van esomeprazol niet wezenlijk veranderd.

#### Pediatrische patiënten

##### Jongvolwassenen 12-18 jaar:

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de AUC en  $T_{max}$  bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide doseringen.

##### Kinderen 1-11 jaar:

Bij herhaalde toediening van 10 mg esomeprazol was de AUC gelijk bij 1- tot 11-jarigen. De AUC was ook vergelijkbaar met de toediening van 20 mg bij jongvolwassenen en volwassenen.

Bij herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol was de AUC bij 6-11-jarigen hoger in vergelijking met dezelfde dosering bij jongvolwassenen en volwassenen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke

blootstellingniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel (omeprazol) hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinaemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen. Na toediening tot 3 maanden, van esomeprazol bij jonge ratten en honden, zijn er geen nieuwe of onverwachte toxiciteitgegevens waargenomen, in vergelijking met volwassen dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Esomeprazol granulaat:

Glycerolmonostearaat 40-55.

Hydroxypropyl cellulose.

Hypromellose.

Magnesiumstearaat.

Methacrylzuur/ethylacrylaatcopolymeer (1:1) 30%-ige dispersie.

Polysorbaat 80.

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel).

Talk.

Triethylcitraat.

#### Hulpstoffen granulaat:

Citroenzuur anhydraat (voor pH instelling).

Crospovidon.

Glucose anhydraat.

Hydroxypropyl cellulose.

Geel ijzeroxide (E172).

Xanthaangom.

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

Gebruiken binnen 30 minuten na oplossen.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Doos met 28 of 30 sachets. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Sachets (waar granules in zitten): Gelamineerd, bestaande uit 3 lagen: polyethyleen tereftalaat (PET), aluminium, lage dichtheid polyethyleen (LDPE) dat de granules beschermt tegen vocht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Voor patiënten met een neus- of maagsonde

1. Voor een dosis van 10 mg, leeg de inhoud van een 10 mg sachet in 15 ml water.
2. Voor een dosis van 20 mg, leeg de inhoud van twee 10 mg sachets in 30 ml water.
3. Roer.
4. Laat het mengsel een paar minuten staan om in te dikken.
5. Roer opnieuw.
6. Zuig het mengsel op in een injectiespuit.
7. Injecteer door de sonde, charrière 6 of hoger, in de maag binnen 30 minuten na oplossen.
8. Vul de injectiespuit opnieuw met 15 ml water voor een dosis van 10 mg en met 30 ml voor een dosis van 20 mg.
9. Schud de injectiespuit en spoel de in de sonde achtergebleven suspensie leeg in de maag  
Elk ongebruikt restant van de suspensie dient weggegooid te worden.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Grünenthal B.V.  
De Corridor 21K  
3621 ZA Breukelen

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 101600

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 juni 2008  
Datum van laatste hernieuwing: 10 maart 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4 en 4.8: 17 december 2021