

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (overeenkomend met 42,5 mg esomeprazol natrium).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 3,38 mg natrium vóór bereiding.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie en infusie.

Wit tot gebroken wit poreuze koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol CF i.v. 40 mg is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is, zoals bij:
 - gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij patiënten met oesofagitis en/of ernstige refluxsymptomen
 - genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera
 - preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten.
- Preventie van recidiefbloedingen na therapeutische endoscopie bij patiënten met acuut bloedende gastrische of duodenale ulcera.

Esomeprazol CF i.v. 40 mg is geïndiceerd bij kinderen en jongvolwassenen van 1 - 18 jaar voor:

- Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is, zoals bij:
 - gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij patiënten met erosieve refluxoesofagitis en/of ernstige refluxsymptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Volwassenen

Dosering

Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is

Patiënten die geen orale medicatie kunnen innemen kunnen parenteraal worden behandeld met

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

20-40 mg eenmaal daags. Patiënten met refluxoesofagitis dienen te worden behandeld met 40 mg eenmaal daags. Patiënten met refluxsymptomen dienen te worden behandeld met 20 mg eenmaal daags.

Voor de genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera is de dosering gewoonlijk 20 mg eenmaal daags. De gebruikelijke dosis voor de preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten is 20 mg eenmaal daags.

De intraveneuze behandeling is gewoonlijk kortdurend en er dient zo snel mogelijk op orale behandeling te worden overgegaan.

Preventie van recidiefbloedingen van gastrische en duodenale ulcera

Na therapeutische endoscopie bij patiënten met acuut bloedende gastrische of duodenale ulcera, dient 80 mg te worden toegediend als een bolus infusie gedurende 30 minuten gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 8 mg/uur gedurende 3 dagen (72 uur).

De parenterale behandeling dient te worden vervolgd met orale zuurremmende therapie.

Wijze van toediening

Voor het klaarmaken van een bereide oplossing, zie rubriek 6.6.

Injectie

40 mg dosis:

5 ml van de bereide oplossing (8 mg/ml) dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten.

20 mg dosis:

2,5 ml van de bereide oplossing (8 mg/ml) dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosis:

5 ml van de bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten.

20 mg dosis:

2,5 ml van de bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

80 mg bolus dosis:

10 ml (2 x 5 ml) van de bereide oplossing dient te worden gegeven als continue intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

8 mg/uur dosis:

5 ml van de bereide oplossing dient te worden gegeven als continue intraveneuze infusie gedurende 71,5 uur (infusiesnelheid is 8 mg/uur, zie rubriek 6.3 voor de houdbaarheid van de bereide oplossing).

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

Nierfunctiestoornis

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

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).

Leverfunctiestoornis

GORZ: Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 20 mg Esomeprazol CF i.v. niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

Bloedende ulcera: Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg Esomeprazol CF i.v. een continue intraveneuze infusie met een dosis van 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn (zie rubriek 5.2).

Pediatische patiënten

Dosering

Kinderen en jongvolwassenen van 1-18 jaar

Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is

Patiënten die geen orale medicatie kunnen innemen, kunnen eenmaal daags parenteraal worden behandeld, als onderdeel van een volledige behandelperiode voor GORZ (zie voor doseringen onderstaande tabel).

De intraveneuze behandeling zou over het algemeen kortdurend moeten zijn en er dient zo snel mogelijk op orale behandeling te worden overgegaan.

Aanbevolen intraveneuze doseringen van esomeprazol

Leeftijd	Behandeling van erosieve refluxoesofagitis	Symptomatische behandeling van GORZ
1-11 jaar	Gewicht < 20 kg: 10 mg eenmaal daags Gewicht ≥ 20 kg: 10 mg of 20 mg eenmaal daags	10 mg eenmaal daags
12-18 jaar	40 mg eenmaal daags	20 mg eenmaal daags

Wijze van toediening

Voor het klaarmaken van een bereide oplossing, zie rubriek 6.6.

Injectie

40 mg dosis:

5 ml van de bereide oplossing (8 mg/ml) dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten.

20 mg dosis:

2,5 ml of de helft van de bereide oplossing (8 mg/ml) dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

10 mg dosis:

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

1,25 ml van de bereide oplossing (8 mg/ml) dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosis:

De bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten.

20 mg dosis:

De helft van de bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

10 mg dosis:

Een kwart van de bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

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, hematemesis of melaena) en bij een vermoed of aanwezig ulcus ventriculi, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met Esomeprazol CF i.v. kan namelijk de klachten verlichten en de diagnose mogelijk vertragen.

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 geneesmiddelen die hypomagnesiëmie veroorzaken (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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico van heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatoire 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 Esomeprazol i.v. 40 mg 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 met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij aanvang of beëindiging van behandeling met esomeprazol moet met de mogelijkheid van interacties met via CYP2C19 gemetaboliseerde geneesmiddelen rekening worden gehouden. 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.

Interferentie met laboratoriumtesten

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.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon vóór bereiding, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). 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 eenmaal daags zonder 20 mg omeprazol eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} and C_{min} van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} 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 eenmaal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol eenmaal 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 eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 40 mg omeprazol eenmaal 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 remt 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 en een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Er zijn geen *in vivo* interactie studies gedaan met het hoge intraveneuze doseringsschema (80 mg+8 mg/uur). Het effect van esomeprazol op geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19 kan versterkt zijn tijdens het doseringsschema en patiënten dienen in de gaten te worden gehouden op bijwerkingen tijdens de driedaagse intraveneuze behandelingsperiode.

Diazepam

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

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

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 eenmaal daags) verhoogt de C_{max} en AUC van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

Cilostazol

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een cross-overstudie 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.

Warfarine

In een klinische studie liet gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en warfarine zien dat de coagulatielijden 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 patiënten bij initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarinederivaten 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 metaboliet 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 metaboliet 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 relevant interactie

Amoxicilline of kinidine

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

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 een CYP3A4-inhibitor, 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 remmen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is 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.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, 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

Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens tijdens de zwangerschap met esomeprazol. 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.

In 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. Bij het voorschrijven van esomeprazol 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 esomeprazol bij pasgeboren zuigelingen. Esomeprazol dient daarom niet te worden gebruikt gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, hadden geen gevolgen voor wat betreft vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol 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 (soms) (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 volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol bij orale en intraveneuze toediening en postmarketing wanneer oraal toegediend. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); 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).

Systeemorgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
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	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Onrust, verwardheid, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Soms	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

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

	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	Vaak	Toedieningsplaats reacties*
	Soms	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	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

* Toedieningsplaats reacties zijn voornamelijk waargenomen tijdens een studie met blootstelling aan hoge doseringen gedurende 3 dagen (72 uur) zie rubriek 5.3.

In geïsoleerde gevallen is een irreversibele visusstoornis gemeld bij zeer ernstig zieke patiënten die een intraveneuze injectie met omeprazol (het racemisch mengsel) kregen, in het bijzonder bij hoge doses. Een oorzakelijk verband is echter niet vastgesteld.

Pediatrie patiënten

Er is een gerandomiseerde, open-label, multi-nationale studie uitgevoerd om de farmacokinetiek van herhaalde intraveneuze doseringen van één maal daags esomeprazol gedurende 4 dagen te evalueren bij pediatrie patiënten van 0-18 jaar (zie rubriek 5.2). In totaal werden 57 patiënten (8 kinderen in de leeftijdsgroep 1-5 jaar) geïncludeerd om de veiligheid te evalueren. De veiligheidsresultaten kwamen overeen met het bekende veiligheidsprofiel van esomeprazol en er werden geen nieuwe veiligheidssignalen geïdentificeerd.

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.

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 en intraveneuze doseringen van 308 mg esomeprazol gedurende 24 uur waren zonder nadelige gevolgen. Er is geen

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, dient de behandeling van overdosering symptomatisch te zijn en dienen algemeen ondersteunende maatregelen te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuur gerelateerde aandoeningen; protonpompremmer
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⁺/K⁺-ATPase (de zuurpomp) wordt geremd. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Farmacodynamische effecten

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. Het effect is gelijk onafhankelijk of esomeprazol oraal of intraveneus werd toegediend.

Er is een relatie tussen de remming van de maagzuursecretie en de AUC na orale toediening van esomeprazol aangetoond, gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie.

Tijdens intraveneuze toediening bij gezonde vrijwilligers van 80 mg esomeprazol als bolus infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 8 mg/uur gedurende 23,5 uur, was de intragastrische pH gedurende 24 uur gemiddeld 21 uur boven pH 4 en 11-13 uur boven pH 6.

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

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een endoscopisch vastgesteld bloedend peptisch ulcus gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% and 10%) gerandomiseerd naar esomeprazol iv, oplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389). Na endoscopische hemostase kregen patiënten 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur of placebo voor 72 uur. Na de eerste 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg esomeprazol oraal gedurende 27 dagen voor zuurremming. Het percentage recidiefbloedingen binnen 3 dagen was 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep vergeleken met 10,3% in de placebo groep. Op 30 dagen na start van de behandeling was het percentage recidiefbloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7% ten opzichte van 13,6% in de placebo behandelde groep.

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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

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 oraal is een toename van het aantal ECL (enterochromaffin-like) cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

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

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 risicotoenname van gastro-intestinale infecties zoals Salmonella en Campylobacter en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook Clostridium difficile.

Pediatrische patiënten

In een placebogecontroleerde studie (98 patiënten van 1-11 maanden) werd werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met tekenen en symptomen van GORZ. 1 mg/kg esomeprazol een maal daags werd gedurende 2 weken oraal gegeven (open label fase) en 80 patiënten werden geïncludeerd voor een aanvullende 4 weken (dubbelblind, behandel-uitvalfase). Er werd geen significant verschil gezien tussen esomeprazol en placebo in het primaire eindpunt, tijd tot het discontinueren vanwege symptoomverergering.

In een placebogecontroleerde studie (52 patiënten van < 1 maand oud) werd werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met symptomen van GORZ. 0,5 mg/kg esomeprazol eenmaal daags werd gedurende een minimum van 10 dagen oraal gegeven. Er werd geen significant verschil gezien tussen esomeprazol en placebo in het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in het optreden van het aantal GORZ symptomen.

Verder laten de resultaten van pediatrie studies zien dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol bij kinderen van respectievelijk < 1 maand en 1-11 maanden oud, het gemiddelde percentage tijd met intra-oesofagale pH < 4 verlaagde.

Het veiligheidsprofiel blijkt gelijk te zijn als dat bij 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

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 desmethylmetabolieten 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.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

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, eenmaal daagse toediening. Bij eenmaal 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 feces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt tot een niet-lineaire dosis-AUC verhouding 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 sulfonmetaboliet.

Na herhaalde doses van 40 mg toegediend als intraveneuze injectie is de gemiddelde plasmapijkconcentratie ongeveer 13,6 micromol/l. De gemiddelde plasmapijk-concentratie na de corresponderende orale dosis is ongeveer 4,6 micromol/l. Een geringere toename (van ongeveer 30%) kan worden gezien in de AUC na intraveneuze toediening in vergelijking met orale toediening. Er is een dosisafhankelijke toename van de totale blootstelling na intraveneuze toediening van esomeprazol als een infusie gedurende 30 minuten (40 mg, 80 mg of 120 mg) gevolgd door een continue infusie (4 mg/uur of 8 mg/uur) gedurende 23,5 uur.

Speciale patiëntenpopulaties

'Poor metabolisers'

Ongeveer 2,9 ± 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 eenmaal 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 ('extensive metabolisers'). De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Vergelijkbare verschillen zijn gevonden bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht

Na een enkelvoudige orale 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, eenmaal daagse toediening. Vergelijkbare verschillen zijn waargenomen bij intraveneuze toediening van esomeprazol. 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 GORZ patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Bij patiënten met bloedende ulcera en met een ernstige leverfunctiestoornis, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg een maximale continue intraveneuze infusie dosis van 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten 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 metabolieten 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

In een gerandomiseerde, open-label, multi-nationale, herhaalde dosis studie werd esomeprazol eenmaal daags middels een 3-minuten injectie gedurende 4 dagen gegeven. De studie includeerde in totaal 59 pediatrische patiënten van 0-18 jaar oud, waarvan 50 patiënten (7 kinderen in de leeftijdsgroep 1-5 jaar) de studie afrondden en waarin de farmacokinetiek van esomeprazol werd geëvalueerd.

De tabel hieronder beschrijft de systemische blootstelling aan esomeprazol na intraveneuze toediening van een 3-minuten injectie bij pediatrische patiënten en gezonde volwassen proefpersonen. De waarden in de tabel zijn geometrische gemiddelden (spreiding). De 20 mg dosis voor volwassenen werd als een 30-minuten infusie gegeven. De $C_{ss, max}$ werd bij alle pediatrische patiënten 5 minuten na dosering gemeten, bij de volwassenen op de 40 mg dosering 7 minuten na dosering en bij volwassenen op de 20 mg dosering na beëindiging van de infusie.

Leeftijd	Dosering	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 maand*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 maanden*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 jaar	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 jaar	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 jaar	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)
volwassenen	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)

* een patiënt in de leeftijdsgroep 0 tot 1 maand werd gedefinieerd als een patiënt met een gecorrigeerde leeftijd van ≥ 32 volledige weken en < 44 volledige weken, waarbij de gecorrigeerde leeftijd de som van de zwangerschapsduur en de leeftijd vanaf de geboorte in volledige weken was. Een patiënt in de leeftijdsgroep 1-11 maanden had een gecorrigeerde leeftijd van ≥ 44 volledige weken.

** 2 patiënten werden geëxcludeerd, 1 waarschijnlijk een CYP2C19 'poor metaboliser' en 1 vanwege gelijktijdige behandeling met een CYP3A4 remmer.

Modelmatige voorspellingen geven aan dat de $C_{ss, max}$ na een intraveneuze toediening van esomeprazol als een 10-minuten, 20-minuten en 30-minuten infusie wordt verminderd met respectievelijk gemiddeld 37% tot 49%, 54% tot 66% en 61% tot 72%, in alle leeftijdsgroepen en doseringsgroepen in vergelijking met de toediening via een 3-minuten injectie.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-15

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

Orale carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel 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 hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas waargenomen bij de rat na langdurige behandeling met maagzuurremmers. In het niet-klinische onderzoek met de intraveneuze formulering van esomeprazol was er geen bewijs van vaso-irritatie maar werd wel een lichte ontsteking van het weefsel rond de injectieplaats na subcutane (paraveneuze) injectie waargenomen. Zie rubriek 4.8.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor pH aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel dient niet met andere geneesmiddelen gebruikt te worden behalve met die genoemd in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na bereiding

Chemische, fysische houdbaarheid is aangetoond gedurende 12 uur bij 30°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht. De injectieflacons kunnen echter tot 24 uur bewaard worden buiten de verpakking met blootstelling aan normaal binnenlicht. Bewaren beneden 30°C.

Voor bewaarcondities na bereiding van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De 10 ml injectieflacon is gemaakt van kleurloos borosilicaat glas, type I. De stopper is gemaakt van bromobutyl latexvrij rubber. De cap is gemaakt van aluminium en een plastic flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon, 10 injectieflacons.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-16

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Let op: Gebruik altijd een steriele injectienaald \leq 21G voor de voorbereiding en behandeling.

De bereide oplossing dient visueel gekeurd te worden op deeltjes en verkleuring alvorens toe te dienen. Alleen een heldere oplossing dient te worden gebruikt. Alleen voor eenmalig gebruik.

Als de bereide oplossing niet volledig gebruikt wordt, dient de ongebruikte oplossing te worden weggegooid volgens de lokale richtlijnen.

40 mg injectie

Een oplossing voor injectie (8 mg/ml) wordt bereid door het toevoegen van 5,2 ml natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) voor intraveneus gebruik aan de injectieflacon Esomeprazol CF i.v. 40 mg.

De bereide oplossing voor injectie is helder en kleurloos tot lichtgeel.

40 mg infusie

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het toevoegen van 5,2 ml natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) voor intraveneus gebruik aan de injectieflacon Esomeprazol CF i.v. 40 mg. Vervolgens wordt 5,0 ml van de bereide oplossing met natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) voor intraveneus gebruik verdund tot een volume 100 ml.

De bereide oplossing voor infusie is helder en kleurloos tot lichtgeel.

80 mg infusie

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het toevoegen van 5,2 ml natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) voor intraveneus gebruik aan de injectieflacon Esomeprazol CF i.v. 40 mg. Vervolgens wordt 5,0 ml van de bereide oplossing uit de injectieflacon gehaald. Herhaal deze procedure met een tweede injectieflacon en voeg de teruggetrokken volumes van beide injectieflacons samen. Vervolgens worden de samengevoegde volumes met natriumchloride 0,9% (9 mg/ml) voor intraveneus gebruik verdund tot een volume 100 ml.

De bereide oplossing voor infusie is helder en kleurloos tot lichtgeel.

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

Centrafarm B.V.
Nieuwe Donk 3
4879 AC Etten-Leur
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 112680 Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Etten-Leur, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Esomeprazol CF i.v. 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie	RVG 112680	
Esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-17

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 december 2013

Datum van tweede verlening van de vergunning: 10 maart 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 18 april 2020.

Department of Regulatory Affairs	Date: 10-2019	Authorisation	Disk: JW130384	Rev. 5.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------------	-----------------	---------------------