

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol SUN Pharma 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

### Hulpstof met bekend effect:

Natrium. Iedere injectieflacon bevat <1 mmol natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie en infusie.

Een wit tot bijna wit poreus en uniform gevriesdroogd poeder.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol SUN Pharma 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie 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 SUN Pharma 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie en infusie is geïndiceerd bij kinderen en jongeren van 1 tot 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

#### Dosering

*Volwassenen Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is*  
Patiënten die geen orale medicatie kunnen innemen kunnen parenteraal worden behandeld met 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 zuurremmende therapie.

#### Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

#### **Injectie**

##### 40 mg dosis

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

##### 20 mg dosis

De helft van de gereconstitueerde 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

De gereconstitueerde oplossing dient te worden gegeven als continue intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

##### 8 mg/uur dosis

De gereconstitueerde 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 gereconstitueerde oplossing).

#### Speciale patiëntenpopulaties

##### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Wegens beperkte ervaring met patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld. zie rubriek 5.2).

### *Leverinsufficiëntie*

GORZ: Bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient een maximale dagelijkse dosering van 20 mg Esomeprazole SUN Pharma niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

Bloedende ulcera: Bij patiënten met milde tot matig leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg Esomeprazol SUN Pharma voor infusie een continue intraveneuze infusie met een dosis van 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn (zie rubriek 5.2).

### *Ouderen*

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

### *Pediatrische patiënten*

### Dosering

#### *Kinderen en jongeren van 1 tot 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**

<b>Leeftijd</b>	<b>Behandeling van erosieve refluxoesofagitis</b>	<b>Symptomatische behandeling van GORZ</b>
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 instructies over reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

### **Injectie**

#### 40 mg dosis

5 ml van de gereconstitueerde 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 gereconstitueerde 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

1,25 ml van de gereconstitueerde 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 gereconstitueerde oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze infusie gedurende een periode van 10 tot 30 minuten.

#### 20 mg dosis

De helft van de gereconstitueerde 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 gereconstitueerde 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 een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Esomeprazol mag niet tegelijk met nelfinavir worden gegeven (zie ook 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 vermoede of aanwezige ulcus ventriculi, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met esomeprazol 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 veroorzaakt (bijv. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

### Risico op fractures

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 algehele risico op fractures 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 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 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 omeprazol (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.

### Ernstige bijwerkingen van de huid

Ernstige bijwerkingen van de huid (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's), zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen te worden gewezen op de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk hun arts te raadplegen wanneer kenmerkende tekenen of symptomen optreden. Het gebruik van esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg / nauwlettende controle te worden geboden. Bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS mag geen hernieuwde blootstelling plaatsvinden.

### 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.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, en is in wezen 'natriumvrij'.

## **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 eenmaal 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,  $C_{max}$  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 eenmaal 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 gecontra-indiceerd (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 zoals 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 ouderen. Therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

### Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere middelen die eveneens via

CYP2C19 worden gemetaboliseerd, 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* interactiestudies 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

Gelijktijdige orale 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 dalplasmaconcentraties van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt gebonden of gestopt.

#### Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogde de  $C_{max}$  en  $AUC_T$  van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

#### Cilostazol

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een crossoverstudie 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 orale 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-plasmaconcentraties 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 orale toediening van 40 mg esomeprazol en warfarine zien dat de coagulatie-tijden binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, sinds esomeprazol op de markt is, werden enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen patiënten bij het 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*

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 of naproxen of 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 gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige orale 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 meer dan een verdubbeling van de esomeprazol blootstelling. Het CYP2C19 en CYP3A4-remmend 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 ernstige leverinsufficiëntie 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

Interactiestudies 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 met esomeprazol 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 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 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.

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

Esomeprazol SUN Pharma 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 tabelvorm

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).

<b>Orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselings-stoornissen	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	Agitatie, 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
	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, StevensJohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie 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
Voortplantings-stelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen transpiratie

- Reacties op de toedieningsplaats 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.

#### 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 Lare., Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

#### *Pediatrische patiënten*

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

### **4.9 Overdosering**

Er is tot op heden een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen, beschreven bij een orale dosis van 280 mg esomeprazol, waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige orale doseringen van 80 mg esomeprazol en intraveneuze doseringen van 308 mg esomeprazol gedurende 24 uur waren 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, 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 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 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 behandeling.

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 i.v., 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.

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 CgAspiegels 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 ECLcellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens orale onderhoudsbehandeling met maagzuurremmende middelen 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 risicotename 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 jaar) werden de werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met tekenen en symptomen van GORZ. 1 mg/kg esomeprazol eenmaal daags werd gedurende 2 weken oraal gegeven (open label fase) en 80 patiënten werden geïncubeerd 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) werden de 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 pediatrische 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.

### 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 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 totale blootstelling 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.

### *Bijzondere 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 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 plasmapijkconcentraties 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 leverinsufficiëntie kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Derhalve mag bij GORZ patiënten met ernstige leverinsufficiëntie een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Bij patiënten met bloedende ulcera en met ernstige leverinsufficiëntie, 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. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een eenmaal daagse dosering.

### *Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie 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 nierinsufficiëntie.

### *Ouderen*

Bij ouderen (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 pediatrie 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 pediatrie 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 pediatrie 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.

<b>Leeftijdsgroep</b>	<b>Doseringsgroep</b>	<b>AUC (micromol*u/l)</b>	<b><math>C_{ss, max}</math> (micromol/l)</b>
-----------------------	-----------------------	-------------------------------	--

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  $\geq 32$  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  $\geq 44$  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.

### 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 op 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

nietklinische onderzoek met de intraveneuze formulering van esomeprazol was er geen bewijs van vasoorritatie 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**

2 jaar

Houdbaarheid na bereiding Niet in de koelkast bewaren.

Chemische en fysische houdbaarheid is aangetoond gedurende 12 uur bij 30°C. Vanuit een microbiologisch oogpunt, tenzij de bereiding het risico op microbiologische besmetting uitsluit, dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet meteen wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en condities.

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

Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen licht.

Raadpleeg rubriek 6.3 voor bewaarcondities na bereiding van het geneesmiddel.

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

Kleurloze injectieflacon van Type-I glas met een inhoud van 10 ml, voorzien van een grijze chloorbutyl stop en een flip-off aluminiumverzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon, 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

De oplossing moet vóór toediening visueel gekeurd te worden op deeltjes en verkleuring. Alleen een heldere oplossing mag worden gebruikt. De oplossing heeft een pH van 9.5-11.00. Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Als niet de volledige bereide oplossing nodig is, dient de ongebruikte oplossing te worden weggegooid.



#### Injectie 40 mg

Een oplossing voor injectie (8 mg/ml) wordt bereid door 5 ml natriumchloride 0,9% voor intraveneus gebruik toe te voegen aan de injectieflacon esomeprazol 40 mg.

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

#### Infusie 40 mg

Een oplossing voor infusie wordt bereid door de inhoud van een injectieflacon met 40 mg esomeprazol op te lossen in maximaal 100 ml natriumchloride 0,9% voor intraveneus gebruik.

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

#### Infusie 80 mg

Een oplossing voor infusie wordt bereid door de inhoud van twee injectieflacons met 40 mg esomeprazol op te lossen in maximaal 100 ml natriumchloride 0,9% voor intraveneus gebruik.

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.  
Polarisavenue 87  
2132 JH Hoofddorp  
Nederland

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

RVG 118254

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 maart 2017.

Datum van eerste verlenging van de vergunning: 10 januari 2022.

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

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 maart 2025