

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol DEMO 40 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke 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.

Witte tot gebroken witte, poreuze koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol DEMO voor injectie en infusie is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk, zoals bij:
 - Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij patiënten met oesofagitis en/of ernstige symptomen van reflux
 - De genezing van gastrische ulcera geassocieerd met NSAID therapie
 - Preventie van gastrische en duodenale ulcera geassocieerd met NSAID therapie bij risicopatiënten.
- Preventie van recidiefbloedingen na therapeutische endoscopie voor acute bloedende gastrische - of duodenale ulcera.

Esomeprazol DEMO voor injectie en infusie is geïndiceerd bij kinderen en adolescenten van 1-18 jaar voor:

- Maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is zoals bij:
 - Gastro oesofageale refluxziekte (GORZ) in patiënten met erosieve refluxoesofagitis en/of ernstige symptomen van reflux.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is

Patiënten die geen orale medicatie kunnen innemen kunnen parenteraal éénmaal daags worden behandeld met 20-40 mg. Patiënten met reflux oesofagitis moeten worden behandeld met 40 mg

eenmaal daags. Patiënten die symptomatisch worden behandeld voor refluxsymptomen dienen te worden behandeld met 20 mg eenmaal dagelijks.

Voor de genezing van gastrische ulcera geassocieerd met NSAID therapie is de gebruikelijke dosering 20 mg eenmaal daags. Voor de preventie van gastrische en duodenale ulcera geassocieerd met NSAID therapie, is de gebruikelijke dosering voor risicopatiënten 20 mg eenmaal daags.

De intraveneuze behandeling is gewoonlijk van korte duur en er dient zo snel mogelijk over te worden gegaan naar een orale behandeling.

Preventie van recidiefbloedingen van gastrische en duodenale ulcera

Na therapeutische endoscopie bij patiënten met acute bloedende gastrische- of duodenale ulcera, dient 80 mg te worden toegediend als een bolusinfusie 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 een orale zuurremmende therapie.

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6

Injectie

40 mg dosis

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

20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) dient te worden toegediend als een intraveneuze injectie gedurende een periode van ten minste 3 minuten. Alle ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

80 mg bolus dosis

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

8 mg/uur dosis

De gereconstitueerde oplossing dient te worden gegeven als een continue intraveneuze infusie gedurende een periode van 71,5 uur (snelheid van infusie is 8 mg/uur. Zie rubriek 6.3 voor de houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing).

Speciale patiëntgroepen

Verminderde nierfunctie Aanpassing van de dosis is niet nodig bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Vanwege beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moeten dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden behandeld. (zie rubriek 5.2.).

Verminderde leverfunctie GORZ: aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Voor patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mag de maximale dagelijkse dosering van 20 mg Esomeprazol DEMO niet worden overschreden. (zie rubriek 5.2.).

Bloedende ulcera: aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een milde tot matige leverinsufficiëntie. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg Esomeprazol DEMO een continue intraveneuze infusie met een dosis van 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet nodig bij ouderen.

Pediatrische patiënten

Dosering

Kinderen en jongeren in de leeftijd van 1 – 18 jaar

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 dosering onderstaande tabel).

De intraveneuze behandeling zal over het algemeen kortdurend zijn en er dient zo snel mogelijk over te worden gegaan op orale behandeling.

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 Years	40 mg eenmaal daags	20 mg eenmaal daags

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6
Injectie

40 mg dosis

5 ml van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) dient te worden toegediend als een intraveneuze injectie gedurende een periode van ten minste 3 minuten.

20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) dient te worden toegediend als een intraveneuze injectie gedurende een periode van ten minste 3 minuten. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

10 mg dosis

1,25 ml van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) dient te worden toegediend als een intraveneuze injectie gedurende een periode van ten minste 3 minuten. Alle ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

10 mg dosis

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

4.3 Contra-indicaties

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

Esomeprazol mag niet gelijktijdig gebruikt worden met nelfinavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmerende symptomen (bijvoorbeeld fors en onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemese of melena) en wanneer een gastrische ulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet een maligne aandoening worden uitgesloten, aangezien de behandeling met Esomeprazol DEMO de klachten kan verlichten en de diagnose mogelijk kan vertragen.

Gastro-intestinale infecties

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Absorptie van vitamine B12

Esomeprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet worden overwogen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie bij langdurige therapie.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden en in de meeste gevallen langer dan een jaar werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen voorkomen, maar, deze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het staken van de behandeling met de betreffende PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of patiënten die PPI's gebruiken samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie veroorzaken, dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten vóór het begin van de behandeling met de PPI en regelmatig tijdens de behandeling.

Risico op fracturen

Protonpompremmers, vooral wanneer deze worden gebruikt in hoge doses en gedurende lange perioden (> 1 jaar) kunnen het risico op heup-, pols en wervelkolom fracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het algehele risico op fracturen met 10-40% kunnen doen toenemen. Een deel van deze toename kan mogelijk worden veroorzaakt door andere risicofactoren.

Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling te krijgen volgens de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige klinische controle aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosering van esomeprazol 20 mg mag niet worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of beëindigen van de 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 paragraaf 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met Esomeprazol DEMO 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.

Subacute cutane lupus erythematoses (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Als laesies optreden, met name op aan de zon blootgestelde delen van de huid, en als dit samen gaat met gewrichtspijn, moet de patiënt onmiddellijk medische hulp zoeken en de zorgverlener moet overwegen te stoppen met de behandeling van Esomeprazol DEMO. SCLE kan na eerdere behandeling met een protonpompremmer het risico op SCLE met andere protonpompremmers verhogen.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

Interactie van omeprazol met een aantal proteaseremmers is gemeld. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interacties verlopen via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd wanneer ze samen met omeprazol worden gegeven en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een aanzienlijke vermindering van de blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% afname van de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de atazanavir dosis tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van ongeveer 30% in de blootstelling aan atazanavir in vergelijking met de blootstelling waargenomen bij atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde nelfinavir AUC, C_{max} en C_{min} met 36-39% en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Als gevolg van 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 de gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Methotrexaat

Wanneer zij samen met PPI's worden gegeven is bij enkele patiënten een toenemende methotrexaatspiegel gerapporteerd. Bij toediening van hoge doses methotrexaat kan het nodig zijn tijdelijk staken van esomeprazol te overwegen.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening met esomeprazol is melding gemaakt van verhoogde tacrolimus serumspiegels. Een versterkte controle van de concentraties van tacrolimus, alsmede de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus zal moeten worden aangepast indien nodig.

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie

Maagzuuronderdrukking tijdens de 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 als 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 kan toenemen tijdens de behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% in twee op de tien patiënten). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Toch is voorzichtigheid geboden wanneer esomeprazol wordt gegeven in hoge doses bij oudere patiënten. Therapeutische geneesmiddelen monitoring van digoxine moet dan worden versterkt.

Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dus wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne enz., kunnen de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen toenemen en een verlaging van de dosering kan nodig zijn. Er zijn geen in vivo interactie studies uitgevoerd met de hoge dosis bij de intraveneuze behandeling (80 mg + 8 mg/uur). Het effect van esomeprazol op geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd kan versterkt zijn tijdens het doseringsschema en patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op bijwerkingen, tijdens de 3-daagse intraveneuze behandeling periode.

Diazepam

Gelijktijdige orale toediening van 30 mg esomeprazol resulteerde in een afname van 45% in de klaring van het CYP2C19-substraat diazepam.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een stijging van 13% van de dalplasma'spiegels van fenytoïne bij patiënten met epilepsie. Het wordt aangeraden om plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren wanneer de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogde de voriconazol (een CYP2C19-substraat) C_{\max} en AUC τ respectievelijk met 15% en 41%.

Cilostazol

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

Cisapride

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige orale toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een stijging van 32% in het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante toename in de piek plasmaspiegels van cisapride. Het iets verlengde QT-interval, waargenomen na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven.

Warfarine

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en aan patiënten behandeld met warfarine in een klinische studie toonde aan dat stollingtijden binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, post-marketing zijn enkele gevallen gemeld van verhoogd INR bij gelijktijdige toediening. Controle wordt aanbevolen bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige behandeling van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten.

Clopidogrel

Resultaten van studies bij gezonde proefpersonen hebben aangetoond dat een farmacokinetische (FK)/farmacodynamische (FD)-interactie tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis /75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg per dag) resulteert in verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met gemiddeld 40% en resulteert in verminderde maximale remming van (ADP-geïnduceerde) bloedplaatjesaggregatie met gemiddeld 14%.

Wanneer clopidogrel gelijktijdig toegediend met een vastedosis-combinatie van esomeprazol 20 mg + 81 mg ASA, werd vergeleken met clopidogrel alleen in een onderzoek bij gezonde proefpersonen werd een verminderde blootstelling van bijna 40% aan de actieve metaboliet van clopidogrel waargenomen. Echter, het maximale niveau van de remming van (ADP-geïnduceerde) bloedplaatjesaggregatie bij deze proefpersonen waren hetzelfde in de beide groepen.

Inconsistente gegevens over de klinische implicaties van een FK/FD-interactie van esomeprazol in termen van ernstige cardiovasculaire voorvallen zijn gemeld van zowel observationele als klinische studies. Uit voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante 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 kortetermijnstudies ter evaluatie van de gelijktijdige toediening van esomeprazol en hetzij naproxen of rofecoxib konden geen enkele klinisch 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 toediening van esomeprazol en een CYP3A4-remmer, claritromycine (500 mg tweemaal daags), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol

en een gecombineerde remmer van CYP2C19 en CYP3A4 kan resulteren in meer dan een verdubbeling van de esomeprazol blootstelling. De CYP2C19- en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde esomeprazol AUC τ met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in een van deze situaties. Toch moet dosisaanpassing worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en indien een langetermijnbehandeling is aangewezen.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) induceren, kunnen leiden tot verminderde esomeprazol serum niveaus door het 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 esomeprazol zijn er gegevens uit epidemiologische studies over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze geven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. In dierstudies met esomeprazol zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten gevonden met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. In dierstudies met het racemisch mengsel zijn geen directe of indirecte schadelijke effecten gevonden met betrekking tot zwangerschap, de bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Esomeprazol DEMO aan zwangere vrouwen.

Een beperkte hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 – 1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van esomeprazol. 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 wordt uitgescheiden in de moedermelk bij mensen, er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazole mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel esomeprazol, gegeven via orale toediening, hadden geen effecten op de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Esomeprazol heeft een verwaarloosbare invloed op het vermogen en op te rijden of machines te gebruiken. Bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en wazig zien (soms) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Indien dit invloed heeft op de patiënt moet rijden en gebruik van machines worden vermeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid vallen onder de bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld in klinisch onderzoek (en ook uit post-marketing gebruik). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiënten populaties. Er zijn geen dosis-gerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

Tabel met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed in het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol oraal of intraveneus toegediend en post-marketing wanneer oraal toegediend. De reacties

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	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals 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 worden geassocieerd met hypokaliëmie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie, verwardheid, depressie
	Erg zeldzaam	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, 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
	Erg zelden	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toedieningsplaatsreacties *
	Soms	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	Zelden	Alopecie, lichtgevoeligheid
	Erg zelden	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus

		erythematodes (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen	Soms	Breuk van de heup, pols of rug (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Gewrichtspijn, spierpijn
	Erg zelden	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Erg zelden	Interstitiële nefritis: bij sommige patiënten werd gelijktijdig nierfalen gerapporteerd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Erg zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen transpiratie

*Toedieningsplaatsreacties zijn voornamelijk waargenomen tijdens een studie met blootstelling aan hoge doses gedurende 3 dagen (72 uur) (zie paragraaf 5.3).

In geïsoleerde gevallen is een irreversibele visusstoornis gemeld bij zeer ernstig zieke patiënten die een intraveneuze injectie (het racemisch mengsel) kregen, in het bijzonder bij hoge doses, maar er is geen oorzakelijk verband vastgesteld.

Pediatrische patiënten

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

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na goedkeuring van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen de 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 van 280 mg waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Enkelvoudige orale doses van 80 mg esomeprazol en intraveneuze doses van 308 mg esomeprazol gedurende 24 uur waren zonder negatieve gevolgen.

Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasmaeiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, dient de behandeling symptomatisch te zijn en algemene ondersteunende maatregelen moeten worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde 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 S-isomeer van omeprazol hebben vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer 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 mg en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 respectievelijk 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 maagzuursecretie en AUC na orale toediening van esomeprazol aangetoond, gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie.

Tijdens intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen van 80 mg esomeprazol als bolusinfusie 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 van orale behandeling.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde klinische studie werden patiënten met een endoscopisch vastgestelde bloedende gastrische ulcus gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%) gerandomiseerd naar esomeprazole iv, oplossing voor infusie (n = 375) of placebo (n = 389). Na endoscopische hemostase kregen patiënten 80 mg esomeprazol als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur of placebo gedurende 72 uur. Na de eerste 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg oraal esomeprazol gedurende 27 dagen voor maagzuurremming. Het optreden van recidiefbloedingen binnen 3 dagen was 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep vergeleken met 10,3% voor de placebogroep. Op 30 dagen na start van de behandeling was het percentage recidiefbloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7% versus 13,6% in de met 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 CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

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

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

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere protonpompremmers, kan een toename geven van het aantal bacteriën dat normaal gesproken aanwezig is in het maagdarmkanaal. De behandeling met

protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Pediatrische patiënten

In een placebo-gecontroleerde studie (98 patiënten in de leeftijd 1 – 11 maanden) werd werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met tekenen en symptomen van GORZ geëvalueerd. Esomeprazol 1 mg/kg eenmaal daags werd gedurende 2 weken oraal gegeven (open-label fase) en 80 patiënten werden geïncubeerd voor een aanvullende 4 weken (dubbelblind, behandelingsuitvalfase). Er was geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo voor de primaire eindpunttijd tot het discontinueren vanwege symptoomverergering.

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

Resultaten van de pediatrie studies tonen verder aan dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol in < 1 maand oud en 1 tot 11 maanden oud, respectievelijk, het gemiddelde percentage tijd met intra-oesofageale pH < 4 verlaagde. Het veiligheidsprofiel bleek vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

In een studie bij pediatrie GORZ patiënten (<1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een geringe mate van ECL celhyperplasie. De klinische betekenis hiervan is niet bekend en er ontstond 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% plasmaeiwit gebonden.

Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het grootste deel van het metabolisme van esomeprazol is afhankelijk van de polymorfe CYP2C19, verantwoordelijk voor de vorming van de hydroxy- en desmethylmetabolieten van esomeprazol. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een andere specifieke isoform, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie

De volgende parameters zijn voornamelijk representatief voor de farmacokinetiek bij personen met een functioneel CYP2C19 enzym, de extensieve metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasmaeliminatie-halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde eenmaal daagse dosering.

Esomeprazol wordt tussen doses volledig geëlimineerd uit het plasma zonder enige neiging tot accumulatie.

De belangrijkste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80% van een orale dosis van esomeprazol wordt uitgescheiden als metabolieten in de urine, de rest in de feces. Minder dan 1% wordt overandereerd uitgescheiden in de urine.

Lineariteit/non-lineariteit

De totale blootstelling (AUC) neemt toe met herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en veroorzaakt een non-lineaire dosis-AUC-verhouding na herhaalde toediening.

Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van een afname van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door remming van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

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

Speciale patiëntgroepen Slechte metaboliseerders

Ongeveer $2,9 \pm 1,5\%$ van de bevolking mist een functioneel CYP2C19-enzym, de zogenaamde slechte metaboliseerders. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk voornamelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg oraal esomeprazol, was de gemiddelde totale blootstelling ongeveer 100% hoger bij slechte metaboliseerder dan bij personen met een goed functionerend CYP2C19 enzym (extensieve metaboliseerders). Gemiddelde piekplasmaconcentraties waren verhoogd met ongeveer 60%. Vergelijkbare verschillen zijn waargenomen voor intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht

Na een enkelvoudige orale dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen. Er is echter geen verschil gezien tussen mannen en vrouwen bij herhaalde eenmaal daagse toediening. Soortgelijke verschillen zijn waargenomen voor intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering 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 een ernstige leverinsufficiëntie een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Bij patiënten met bloedende ulcera en met een 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 een 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 een 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 een maal 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 afronden 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 (micromol*uur/l)	$C_{ss,max}$ (micromol/l)
0-1 maand*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 maand*	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 was waarschijnlijk een slechte CYP2C19-metaboliseerder 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 preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens. Deze gegevens zijn gebaseerd op conventionele studies van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bijwerkingen die niet werden waargenomen in klinische studies, maar wel werden gezien bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus en van klinische relevantie kunnen zijn waren als volgt:

Orale carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel hebben ECL-celhyperplasie en carcinoïden in de maag aangetoond. Deze effecten in de maag 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 een lichte weefselontstekingsreactie op de injectieplaats na subcutane (paraveneuze) injectie werd opgemerkt (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 12 uur bij $30 \pm 2^\circ\text{C}$. 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 kunstlicht. Bewaren beneden 30°C .

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectieflacon gemaakt van kleurloos glas, type I. De stop is gemaakt van bromobutylrubber. De dop is gemaakt van aluminium en een plastic flip-off verzegeling.

Verpakking: 1, 5, 10, 20 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De bereide oplossing moet visueel geïnspecteerd worden op deeltjes en verkleuring vóór toediening. Alleen heldere oplossing mag worden gebruikt. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Injectie 40 mg

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

De bereide oplossing voor injectie is helder en kleurloos tot heel licht geel.

Infusie 40 mg

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

Infusie 80 mg

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

De bereide oplossing voor infusie is helder en kleurloos tot heel licht geel.

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

DEMO S.A., PHARACEUTICAL INDUSTRY
21st km National Road Athens-Lamia
14568 Krioneri, Attiki,
Griekenland

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

RVG 120055

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 13 september 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6, 4.8, 5.1 en 6.6 : 2 juli 2020