

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Tillomed 40 mg poeder voor oplossing voor injectie /infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

Elke ml gereconstitueerd concentraat bevat 8 mg esomeprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg, d.w.z. dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Witte tot gebroken witte poreuze koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Esomeprazol Tillomed is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg 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 gastrische en duodenale ulcera bij risicopatiënten.
- preventie van recidiefbloedingen na therapeutische endoscopie voor acute bloedende gastrische of duodenale ulcera.

Esomeprazol Tillomed is geïndiceerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1-18 jaar voor:

- Maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg 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

Maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg niet mogelijk is

Patiënten die langs orale weg geen geneesmiddelen kunnen innemen, kunnen parenteraal worden behandeld met eenmaal daags 20 tot 40 mg.

Patiënten met refluxoesofagitis moeten worden behandeld met eenmaal daags 40 mg. Patiënten die symptomatisch worden behandeld voor refluxziekte moeten worden behandeld met eenmaal daags 20 mg.

Voor genezing van NSAID-geassocieerde maagzweren is de gebruikelijke dosering eenmaal daags 20 mg. Voor preventie van NSAID-geassocieerde maag- en duodenumzweren, moeten risicopatiënten worden behandeld met eenmaal daags 20 mg.

De duur van intraveneuze behandeling is gewoonlijk kort en overstappen op orale behandeling moet zo snel mogelijk gebeuren.

Preventie van recidiefbloeding van maag- en duodenumzweren

Na therapeutische endoscopie voor acute bloedende maag- of duodenumzweer moet 80 mg in 30 minuten worden toegediend als bolusinfuus, gevolgd door een continu intraveneus infuus van 8 mg/uur gedurende 3 dagen (72 uur).

Nadat de parenterale behandeling is voltooid, moet met een orale zuurremmende behandeling worden begonnen.

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) moet als intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten.

20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) moet als intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet 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 moet als intraveneus infuus worden gegeven in 10 tot 30 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

80 mg bolus dosis

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

8 mg/uur dosering

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 patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

GORZ: Bij patiënten met een mild tot matig verstoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 20 mg esomeprazol per dag niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

Bloedende ulcera: Bij patiënten met een mild tot matig verstoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis kan na een initiële bolusdosis van 80 mg esomeprazol 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 adolescenten (1-18 jaar)

Een maagzuurremmende behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is

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

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

Aanbevolen intraveneuze doseringen van esomeprazol

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

Wijze van toediening

Voor 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) moet als intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten.

20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) moet als intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet 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. Eventuele ongebruikte oplossing moet 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 moet als intraveneus infuus worden gegeven in 10 tot 30 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet 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. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

4.3. Contra-indicaties

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

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

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij alarmsymptomen (zoals fors en onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena) en bij een vermoede of aanwezige maagzweer, 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

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) door hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet worden meegewogen bij langdurige behandeling van patiënten met verminderde reserves vitamine B12 of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie.

Hypomagnesiëmie

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

Risico op fracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat protonpompremmers het algehele risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische richtlijnen 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 aanbevolen (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, 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 esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is niet zeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Interferentie met laboratoriumonderzoek

Een verhoogd Chromogranine A- (CgA-) niveau kan interfereren met het onderzoek naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met esomeprazol gedurende tenminste 5 dagen voor de CgA-metingen worden stopgezet (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

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

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavirblootstelling 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 atazanavirblootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de atazanavirblootstelling in vergelijking met de waargenomen blootstelling 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 AUC, C_{max} en 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 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 toediening van ritonavir). Behandeling met omeprazol 40 mg 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 methotrexaatpiegels 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 afnemen 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. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. Therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste esomeprazol-metaboliserende enzym. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden gemetaboliseerd, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc., de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen. 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 dit doseringsschema en patiënten dienen nauwlettend in de gaten te worden gehouden op bijwerkingen tijdens de driedaagse intraveneuze behandelingsperiode.

Diazepam

Gelijktijdige orale toediening van 30 mg esomeprazol had een afname van 45% tot gevolg van de klaring van het CYP2C19-substraat diazepam.

Fenytoïne

Gelijktijdige orale toediening van 40 mg esomeprazol met 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 begonnen 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 toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van 32% van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) van cisapride en een verlenging van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van alleen cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven.

Warfarine

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

Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg dagelijkse 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 metabolieten 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. De maximale (ADP-geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was echter hetzelfde in beide groepen (zowel in de groep die alleen clopidogrel kreeg als de groep die clopidogrel + de combinatie esomeprazole + ASA kreeg).

In observationele en klinische studies werden inconsistente gegevens over de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol gerapporteerd wat betreft ernstige cardiovasculaire complicaties. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik met 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 kortetermijnstudies waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met of naproxen of rofecoxib werd bekeken, konden geen 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 orale toediening van esomeprazol en het CYP3A4-remmende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol.

Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 remmen, kan leiden tot meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. Het CYP2C19- en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC_{τ} van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in deze gevallen. Aanpassing van de dosering dient

echter wel te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

Geneesmiddelen die CYP2C29 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 over esomeprazol tijdens de zwangerschap. Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat esomeprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

Voor het racemisch mengsel, omeprazol, zijn er gegevens, afkomstig uit epidemiologische studies, over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze gaven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel.

Voorzichtigheid is dan ook noodzakelijk bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/kinderen. Esomeprazol mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, duiden niet op effecten wat betreft vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft geringe 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. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

Samenvatting van de bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd of vermoed gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol bij orale of intraveneuze toediening en gedurende postmarketing bij orale toediening.

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).

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan correleren met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie houdt mogelijk ook verband met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie, verwardheid, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, somnolentie
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Wazig zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Draaiduizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Buikpijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, fundusklierpoliepen (benigne)
	Soms	Droge mond
	Zelden	Stomatitis, gastro-intestinale candidiase
	Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	verhoogde leverenzymen
	Zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met pre-existente leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Toedieningsplaatsreacties*
	Soms	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom,

		toxische epidermale necrolyse (TEN)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematodes (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen	Soms	Fractuur van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Artralgie, myalgie
	Zeer zelden	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Interstitiële nefritis; bij sommige patiënten is gelijktijdig nierfalen gemeld.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen transpiratie

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

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

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 pediatrie patiënten van 0-18 jaar (zie rubriek 5.2).

In totaal werden 57 patiënten (8 kinderen in de leeftijdsgroep 1 tot 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.

Melden 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Er is tot op heden zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen die zijn beschreven in verband met een orale dosis van 280 mg waren gastro-intestinale symptomen en lichamelijke zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol en intraveneuze doses van 308 mg esomeprazol in 24 uur waren zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gemakkelijk gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, dient de behandeling 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 vermindert de maagzuursecretie via een specifiek, gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Zowel de R- als S-isomeer van omeprazol hebben soortgelijke 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 het enzym H⁺/K⁺- ATPase (de zuurpomp) remt. 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 respectievelijk 13 en 17 van de 24 uur boven de 4 gehouden bij patiënten met symptomatische GORZ. Een soortgelijk effect wordt verkregen ongeacht of esomeprazol oraal of intraveneus wordt toegediend.

Gebruik makend van de AUC als surrogaatparameter voor de plasmaconcentratie, blijkt er een relatie te zijn tussen de remming van de maagzuursecretie en de AUC na orale toediening van esomeprazol.

Tijdens intraveneuze toediening bij gezonde proefpersonen van 80 mg esomeprazol als bolusinfusie in 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 tot 13 uur boven pH 6.

Genezing van refluxoesofagitis door het gebruik van esomeprazol 40 mg treedt op bij ongeveer 78% van de patiënten na 4 weken en bij ongeveer 93% van de patiënten 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-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 placebogroep. 30 dagen na de behandeling was het percentage recidiefbloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7% vergeleken met 13,6% in de met placebo behandelde groep.

Tijdens behandeling met geneesmiddelen die de maagzuursecretie tegengaan, stijgt de serumgastrinespiegel als reactie op de verminderde zuursecretie. Ook neemt het CgA toe als gevolg van een lagere gastrische zuurheid. Het verhoogde CgA-gehalte interfereert mogelijk bij het opsporen van neuro-endocriene tumoren. Beschikbare aanwijzingen in de literatuur duiden erop 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 die langdurig werden behandeld met esomeprazol is een verhoogd aantal ECL (enterochromaffin-like) cellen waargenomen, wat mogelijk verband houdt met een hogere serumgastrinespiegel.

De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens langdurige orale behandeling met antisecretoire geneesmiddelen is melding gemaakt van het wat vaker voorkomen van maagkliercysten. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van uitgesproken remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en lijken reversibel te zijn.

Een lagere gastrische zuurheid als gevolg van onder andere protonpompremmers, leidt tot een hoger aantal bacteriën in de maag die normaal aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met

protonpompremmers leidt mogelijk tot een licht verhoogd risico van gastro-intestinale infecties zoals met *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook met *Clostridium difficile*.

Pediatrische patiënten

Bij een placebogecontroleerd onderzoek (98 patiënten van 1 tot 11 maanden oud) werden de werkzaamheid en veiligheid onderzocht bij patiënten met tekenen en symptomen van GORZ. Eenmaal daags 1 mg/kg esomeprazol werd gedurende 2 weken oraal gegeven (open-label fase) en 80 patiënten werden geïncludeerd voor een aanvullende 4 weken (dubbelblind, behandel-uitvalfase). Er zat geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo voor het primaire eindpunt (tijd tot staken) vanwege verergering van symptomen.

In een placebogecontroleerd onderzoek (52 patiënten van < 1 maand oud) werd de werkzaamheid en veiligheid onderzocht bij patiënten met symptomen van GORZ. Eenmaal daags oraal 0,5 mg/kg esomeprazol werd gedurende minimaal 10 dagen gegeven. Er zat geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo in het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in het optreden van het aantal GORZ-symptomen.

Uit resultaten van de pediatrische onderzoeken blijkt verder dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol bij respectievelijk < 1 maand oude en 1 tot 11 maanden oude zuigelingen een afname tot gevolg had van de gemiddelde duur (uitgedrukt in percentage) van intra-oesofageale pH < 4. Het veiligheidsprofiel lijkt een soortgelijk profiel te zijn als dat waargenomen bij volwassenen.

Bij een pediatriesch onderzoek met patiënten met GORZ (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een lichte mate van ECL-celhyperplasie. Het klinische belang 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 deel 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 deel 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 één dosis en 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, eenmaal daagse toediening. Bij eenmaal daagse dosering wordt esomeprazol tussen de doseringsintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder enige neiging tot accumulatie.

De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 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 totale blootstelling (AUC) neemt toe met 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 een afname van het 'first pass' metabolisme en de

systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of zijn sulfonmetabooliet.

Na herhaalde doses van 40 mg toegediend als intraveneuze injectie is de gemiddelde piekplasmaconcentratie ongeveer 13,6 micromol/l. De gemiddelde maximale plasmaconcentratie na overeenkomstige orale doseringen is ongeveer 4,6 µmol/l. Een geringere toename (van ongeveer 30%) kan worden waargenomen in totale blootstelling na intraveneuze toediening in vergelijking met orale toediening. Er is een dosislineaire toename van de totale blootstelling na intraveneuze toediening van esomeprazol als een infusie in 30 minuten (40 mg, 80 mg of 120 mg) gevolgd door een continu infuus (4 mg/uur of 8 mg/uur) gedurende 23,5 uur.

Speciale patiëntengroepen

Slechte metaboliseerders

Bij ongeveer 2,9 ± 1,5% van de populatie ontbreekt een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde, eenmaaldaagse, orale toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij proefpersonen met een goed functionerend CYP2C19 enzym ('extensive metabolisers'). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Soortgelijke verschillen zijn waargenomen bij 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% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien na herhaalde, eenmaal daagse toediening. Soortgelijke verschillen zijn waargenomen bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het metabolisme lager, wat leidt tot een verdubbeling van de totale blootstelling aan esomeprazol. Daarom mag bij GORZ-patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Bij patiënten met bloedende ulcera en ernstige leverinsufficiëntie, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg een continu intraveneus infuus van maximaal 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn. Esomeprazol of zijn voornaamste metaboolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij eenmaal daagse dosering.

Verminderde nierfunctie

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

Ouderen

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

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerd, open-label, multi-nationaal onderzoek met herhaalde toediening werd esomeprazol eenmaal daags middels een 3-minuten injectie gedurende 4 dagen gegeven. In het onderzoek werden in totaal 59 pediatrie patiënten van 0 tot 18 jaar oud opgenomen, waarvan 50 patiënten (7 kinderen in de leeftijdsgroep 1 tot 5 jaar) het onderzoek voltooiden en werden onderzocht op de farmacokinetiek van esomeprazol.

De tabel hieronder beschrijft de systemische blootstelling aan esomeprazol na intraveneuze toediening in de vorm van een 3 minuten injectie bij pediatrie patiënten en gezonde volwassen proefpersonen.

De waarden in de tabel zijn geometrische gemiddelden (bereik). De 20 mg dosis voor volwassenen werd als een 30 minuten infuus gegeven. De $C_{ss, \max}$ werd bij alle pediatrische patiëntgroepen 5 minuten na toediening gemeten, bij de volwassenen op de 40 mg dosering 7 minuten na toediening en bij volwassenen op de 20 mg dosering na beëindiging van het infuus.

Leeftijdsgroep	Doseringsgroep	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$)	$C_{ss, \max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0 tot 1 maand*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5 - 20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1 tot 11 maanden*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5 - 22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 jaar	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 jaar	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 jaar	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Volwassenen	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

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

** Twee patiënten werden geëxcludeerd, één waarschijnlijk een CYP2C19 'poor metaboliser' en één vanwege gelijktijdige behandeling met een CYP3A4-remmer.

Modelmatige voorspellingen wijzen erop dat de $C_{ss, \max}$ na intraveneuze toediening van esomeprazol als een 10 minuten, 20 minuten en 30 minuten infuus zal dalen 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, en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. De volgende bijwerkingen, die mogelijk klinisch relevant zijn, werden niet in klinisch onderzoek, maar wel in dieronderzoek waargenomen met blootstellingen vergelijkbaar met die van klinische onderzoeken:

Bij orale carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten met het racemische mengsel zijn hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze gastrische effecten zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; deze worden waargenomen bij de rat na langdurige behandeling met maagzuursecretieremmers. Uit het niet-klinische programma voor de intraveneuze formulering van esomeprazol bleken geen aanwijzingen voor vaso-irritatie maar wel werd een lichte ontstekingsreactie van weefsel rond de injectieplaats na subcutane (paraveneuze) injectie opgemerkt (zie rubriek 4.8).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3. Houdbaarheid

21 maanden

Houdbaarheid na reconstitutie

Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 12 uur bij 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie geen risico op microbiële besmetting inhoudt.

Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. De injectieflacons kunnen echter tot 24 uur bewaard worden buiten de verpakking met blootstelling aan normaal binnenlicht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

5 ml injectieflacon van doorzichtig type I-glas, afgesloten met een donkergrijze, broombutylrubberen stop en verzegeld met een paarse aluminium flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon, 10 en 50 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De gereconstitueerde oplossing dient visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en verkleuring alvorens te worden toegediend. Uitsluitend een heldere oplossing dient te worden gebruikt. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

40 mg injectie

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

De gereconstitueerde oplossing voor injectie is helder en kleurloos tot zeer licht geel.

40 mg infusie (400 mcg/ml of 0,4 mg/ml)

Een oplossing voor infusie wordt bereid door de inhoud van 1 injectieflacon met 40 mg esomeprazol op te lossen in 5 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) voor intraveneus gebruik. De gereconstitueerde oplossing dient verder te worden verdund met maximaal 100 ml natriumchloride oplossing voor infusie, 9 mg/ml (0,9%).

80 mg infusie (800 mcg/ml of 0,8 mg/ml)

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 gereconstitueerde oplossing voor infusie is helder en kleurloos tot zeer licht geel.

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

Tillomed Pharma GmbH
Mittelstraße 5/5a
12529 Schönefeld
Duitsland

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

RVG 123721

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 december 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 16 april 2020