

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol ADOH 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat esomeprazol 40 mg (als natriumzout).

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 ADOH 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

- Behandeling 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 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 ADOH 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie is geïndiceerd voor gebruik bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 18 jaar voor:

- Behandeling voor maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg niet mogelijk is, zoals bij:
 - gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ) bij patiënten met erosieve refluxoesofagitis en/of ernstige refluxsymptomen

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Behandeling voor maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg niet mogelijk is
Patiënten die langs orale weg geen geneesmiddelen kunnen innemen, kunnen parenteraal worden behandeld met eenmaal daags 20-40 mg. Patiënten met refluxoesofagitis moeten worden behandeld met eenmaal daags 40 mg. Patiënten die symptomatisch worden behandeld voor refluxziekte moeten worden behandeld worden met eenmaal daags 20 mg.

Voor genezing van gastrische ulcera geassocieerd met NSAID therapie is de gebruikelijke dosering eenmaal daags 20 mg. Voor preventie van gastrische en duodenale ulcera geassocieerd met NSAID therapie moeten risicopatiënten worden behandeld met eenmaal daags 20 mg. Gewoonlijk is de intraveneuze behandeling kortdurend en dient de overstap naar orale behandeling zo snel mogelijk gemaakt te worden.

Preventie van recidiefbloeding van gastrische en duodenale ulcera

Na therapeutische endoscopie voor acute bloedende gastrische of duodenale ulcera 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).

De parenterale behandelingsperiode moet gevolgd worden door orale zuurremmende behandeling.

Wijze van toediening

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

Injectie

40 mg dosering

5 ml van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) moet als een intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten.

20 mg dosering

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

Infusie

40 mg dosering

De gereconstitueerde oplossing moet als een intraveneuze infusie worden gegeven in een periode van 10 tot 30 minuten.

20 mg dosering

De helft van de gereconstitueerde oplossing moet als een intraveneuze infusie worden gegeven in een periode van 10 tot 30 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

80 mg bolus dosering

De gereconstitueerde oplossing moet als een continue intraveneuze infusie worden gegeven in 30 minuten.

8 mg/uur dosering

De gereconstitueerde oplossing moet worden gegeven als een continue intraveneuze infusie in een periode van 71,5 uur (berekende infusiesnelheid is 8 mg/uur. Zie rubriek 6.3 voor de houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing).

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Dosis aanpassing is niet vereist bij patiënten met een nierinsufficiëntie. Vanwege beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moeten zulke patiënten met voorzichtigheid behandeld worden (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

GORZ: dosis aanpassing is niet vereist bij patiënten met milde tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstig leverinsufficiëntie dient een maximale dagelijkse dosering van 20 mg Esomeprazol ADOH niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

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

Ouderen

Bij ouderen is dosis aanpassing niet vereist.

Pediatrische patiënten

Dosering

Kinderen en adolescenten van 1 tot 18 jaar

Behandeling voor maagzuursecretieremming wanneer de orale toedieningsweg 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 onderstaande tabel voor doseringen).

Gewoonlijk is de intraveneuze behandeling kortdurend en dient de overstap naar orale behandeling zo snel mogelijk gemaakt te worden.

Aanbevolen intraveneuze doses van esomeprazol

Leeftijdsgroep	Behandeling van erosieve refluxoesfagitis	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 dosering

5 ml van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) moet als een intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten.

20 mg dosering

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

10 mg dosering

1,25 ml van de gereconstitueerde oplossing (8 mg/ml) moet als een intraveneuze injectie worden gegeven in ten minste 3 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosering

De gereconstitueerde oplossing moet als een intraveneuze infusie worden gegeven in een periode van 10 tot 30 minuten.

20 mg dosering

De helft van de gereconstitueerde oplossing moet als een intraveneuze infusie worden gegeven in een periode van 10 tot 30 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

10 mg dosering

Een kwart van de gereconstitueerde oplossing moet als een intraveneuze infusie worden gegeven in een periode van 10 tot 30 minuten. Eventuele ongebruikte oplossing moet 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 gelijktijdig gebruikt worden met nelfinavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de aanwezigheid van enig alarmerend symptoom (bv. fors onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig overgeven, dysfagie, hematemesis of melaena) en wanneer een gastrische ulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten, aangezien behandeling met Esomeprazol ADOH symptomen kan verlichten en diagnose kan vertragen.

Gastro-intestinale infecties

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, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, kan de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen door hypo- of achloorhydrie. Hier moet rekening mee worden gehouden bij langdurige behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 absorptie.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende minstens 3 maanden, maar in de meeste gevallen een jaar, behandeld werden met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen voorkomen, maar kunnen sluipend beginnen en derhalve gemist worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesium suppletie en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die PPI's innemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. diuretica), dienen beroepsbeoefenaren te overwegen de magnesiumgehalten te meten voordat de behandeling met PPI gestart wordt en periodiek gedurende de behandeling.

Risico op fractuur

Protonpompremmers, met name wanneer gebruikt in hoge doseringen en gedurende langere tijd (>1 jaar), kunnen in bescheiden mate het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen verhogen, voornamelijk bij ouderen of in de aanwezigheid van andere herkenbare risicofactoren. Observationale studies suggereren dat protonpompremmers over het algemeen het risico op een fractuur met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze toename zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Risicopatiënten voor osteoporose dienen zorg te ontvangen volgens de huidige klinische richtlijnen en ze moeten een adequate inname van vitamine D en calcium hebben.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers zijn geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies ontstaan, vooral op aan zon blootgestelde gebieden van de huid, en indien deze vergezeld worden met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp te zoeken en de beroepsbeoefenaar dient te overwegen om te stoppen met Esomeprazol ADOH. SCLE na eerdere behandeling met een

protonpompremmer kan het risico van SCLE bij het gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

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.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwlettende klinische opvolging in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir naar 400 mg met 100 mg van ritonavir aanbevolen; esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij aanvang of beëindiging 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 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 laboratoriumonderzoeken

Een verhoogd gehalte Chromogranine A (CgA) kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te vermijden, dient de behandeling met esomeprazol gedurende minstens 5 dagen voorafgaand aan CgA-metingen te worden stopgezet (zie rubriek 5.1). Als CgA en gastrine gehalten niet zijn teruggekeerd naar het referentie interval na initiële meting, moeten de metingen 14 dagen na het stopzetten van de behandeling met een protonpompremmer herhaald worden.

Esomeprazol ADOH bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

Er zijn meldingen dat omeprazol met sommige proteaseremmers interactie vertoont. Het klinische belang en de mechanismen achter deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Toegenomen gastrische pH tijdens omeprazol behandeling kan de absorptie van proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen zijn via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumgehalten gerapporteerd als deze samen gegeven worden met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg bij gezonde vrijwilligers

resulteerde in een substantiële reductie in atazanavir blootstelling (ongeveer 75% afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor de impact van omeprazol op de atazanavirblootstelling. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een vermindering van ongeveer 30% in 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 gelijkaardige 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 serumgehalten (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 (gelijktijdige toediening met ritonavir) en amprenavir (gelijktijdige toediening met 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 (gelijktijdige toediening met ritonavir).

Methotrexaat

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

Tacrolimus

Verhoging van de serumspiegels van tacrolimus is gemeld 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 gastrische pH-afhankelijke absorptie 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. 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. In dat geval moet therapeutische geneesmiddel monitoring van digoxine worden verhoogd.

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 en een verlaging van de dosering nodig kan 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 dal plasmaspiegels van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) 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 cross-over studie toegediend aan gezonde personen in doses van 40 mg, verhoogde de C_{max} en AUC van cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en van een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

Cisapride

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van 32% van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve (AUC) 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 orale toediening van 40 mg esomeprazol aan patiënten die behandeld werden met warfarine zien dat de coagulatietijden 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, te monitoren.

Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde personen 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 personen werd een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel waargenomen van bijna 40% wanneer clopidogrel samen met een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. Echter, was de maximale (ADP-geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze personen hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + de combinatie (esomeprazol + ASA) productgroepen.

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 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 korte termijn studies 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 de CYP3A4-remmer, claritromycine (500 mg tweemaal daags), 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-remmer voriconazol verhoogde de AUC_t 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 ernstige leverinsufficiëntie en indien langdurige behandeling is geïndiceerd.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beiden induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid) kunnen leiden tot een daling van de esomeprazol serumconcentraties door verhoging van het metabolisme van esomeprazol.

Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 grote aantallen van blootgestelde zwangerschappen afkomstig uit epidemiologische studies, die geen aanwijzingen gaven voor misvorming of foetotoxisch effect. Dierstudies met esomeprazol hebben geen aanwijzingen aangetoond 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 van Esomeprazol ADOH 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 ADOH 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 Bijwerking

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 dosis gerelateerde 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 >1/10; vaak >1/100 tot <1/10; soms >1/1.000 tot <1/100; zelden >1/10.000 tot <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	Overgevoelighedsreacties bv. 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
Maagdarmsstelselaandoeningen	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) Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	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 tot 18 jaar oud (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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Er is 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 zwakte. Eenmalige orale 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 enzym H⁺/K⁺-ATPase -de zuurpomp remt en zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie remt.

Farmacodynamische effecten

Na 5 dagen orale dosering van 20 mg 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 blootstelling 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 4 en 11-13 uur boven 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% en 10%) gerandomiseerd om Esomeprazol ADOH oplossing voor infusie (n = 375) of placebo (n = 389) te ontvangen. Na endoscopische hemostase kregen patiënten of 80 mg esomeprazol als 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 esomeprazol oraal gedurende 27 dagen voor zuurremming. Het percentage recidiefbloedingen binnen 3 dagen was 5,9% in de met Esomeprazol ADOH behandelde groep vergeleken met 10,3% in de placebogroep. 30 dagen na de behandeling was het percentage recidiefbloedingen in de met Esomeprazol ADOH 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 onecht zijn gestegen weer terugkeren naar het referentie interval.

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 maagklierzysten. 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 eender welk middel waaronder 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 *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook met *Clostridium difficile*.

Pediatrische patiënten

Bij een placebogecontroleerd onderzoek (98 patiënten van 1 - 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 pediatrie 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 pediatrie onderzoek met patiënten met GORZ (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI 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 personen 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 uitvoerige metaboliseerders.

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 doses 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 worden als metabolieten 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 sulfonmetaboliet.

Na herhaalde doses van 40 mg toegediend als intraveneuze injecties is de gemiddelde piekplasmaconcentratie ongeveer 13,6 micromol/l. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na overeenkomstige orale doseringen is ongeveer 4,6 micromol/l. Een geringere toename (van ongeveer 30%) kan worden waargenomen in totale blootstelling na intraveneuze toediening in vergelijking met orale toediening. Er is een dosis-lineaire 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 slechte metaboliseerders. Bij deze individuen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde, eenmaal daagse, orale toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde totale blootstelling ongeveer 100% hoger bij slechte metaboliseerders dan bij personen met een goed functionerend CYP2C19 enzym (uitvoerige metaboliseerders). 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 totale blootstelling bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is geen verschil tussen de geslachten 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.

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een milde 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 als dosis gedurende 71,5 uur voldoende zijn. Esomeprazol of zijn voornaamste metabolieten 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 metabolieten van esomeprazol maar niet voor de eliminatie van de moederverbinding, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen

Bij oudere personen (71-80 jaar oud) 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 personen. 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 pediatrie patiëntengroepen 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 (micromol*u/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 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 slechte metaboliseerder 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, gebaseerd op conventioneel onderzoek op het gebied veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bijwerkingen die niet in klinisch onderzoek werden waargenomen, maar wel bij dieren met blootstellingsniveau's vergelijkbaar met die van klinische onderzoeken en met mogelijk klinische relevantie, zijn de volgende:

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 secundair aan verminderde productie van maagzuur en deze worden waargenomen bij de rat na langdurige behandeling met maagzuursecretieremmers. Uit het niet-klinische programma voor de intraveneuze formulering van esomeprazol waren 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)(E524)

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

9 maanden

Houdbaarheid na reconstitutie

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond voor 12 uur bij 30°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het middel onmiddellijk gebruikt worden.

De gereconstitueerde oplossing moet beschermd worden tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 ml flacon van helder glas met een broombutylrubberen stop en een aluminium-plastic verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 10 flacons.

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 in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

40 mg injectie

Een oplossing voor injectie (8 mg/ml) wordt bereid door het toevoegen van 5,2 ml natriumchloride 0,9% voor intraveneus gebruik aan de flacon met 40 mg esomeprazol.

De gereconstitueerde oplossing voor injectie is helder en kleurloos.

40 mg infusie

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

80 mg infusie

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

De gereconstitueerde oplossing voor infusie is helder en kleurloos.

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

ADOH B.V.
Godfried Bomansstraat 31
6543JA Nijmegen
Nederland

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

RVG 127702

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 maart 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 17 februari 2025.