
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**Nexium[®] i.v.**
esomeprazol**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nexium i.v., poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie 40 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie en intraveneuze infusie.

Wit tot gebroken wit poreuze koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Nexium i.v. is geïndiceerd voor

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

4.2 Dosering en wijze van toediening**Gastrische antisecretoire behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is**

Patiënten die geen orale medicatie kunnen innemen kunnen parenteraal worden behandeld met 20-40 mg eenmaal daags. Patiënten met reflux oesofagitis dienen te worden behandeld met 40 mg eenmaal daags. Patiënten met refluxsymptomen dienen te worden behandeld met 20 mg eenmaal daags. Voor de genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera is de dosering gewoonlijk 20 mg eenmaal daags. De gebruikelijke dosis voor de preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten is 20 mg eenmaal daags. De i.v. behandeling is gewoonlijk kortdurend en er dient zo snel mogelijk op orale behandeling te worden overgegaan.

Preventie van recidiefbloedingen van gastrische en duodenale ulcera

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

De parenterale behandeling dient te worden vervolgd met zuurremmende therapie.

Wijze van toediening

Injectie

40 mg dosis

De bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van minimaal 3 minuten.

20 mg dosis

De helft van de bereide oplossing dient te worden gegeven als intraveneuze injectie gedurende een periode van ongeveer 3 minuten. De ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Infusie

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

80 mg bolus dosis

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

8 mg/uur dosis

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

Kinderen en jongvolwassenen

Nexium i.v. dient niet bij kinderen te worden toegepast omdat hieromtrent geen gegevens beschikbaar zijn.

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Bloedende ulcera: Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg Nexium i.v. 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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het actieve bestanddeel esomeprazol of voor andere gesubstitueerde

benzimidazolen of voor één van de hulpstoffen van dit geneesmiddel.
Esomeprazol mag, niet tegelijk met nelfinavir worden gegeven (zie ook rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij alarmsymptomen (zoals bijvoorbeeld fors en onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena) en bij een vermoed of aanwezig ulcus ventriculi, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met Nexium kan namelijk de klachten verlichten en de diagnose mogelijk vertragen.

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie

Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door behandeling met esomeprazol, kan de absorptie van geneesmiddelen, waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag, toe- of afnemen. Net als bij andere maagzuurremmers of antacida betekent dit, dat de absorptie van ketoconazol en itraconazol verminderd kan zijn tijdens behandeling met esomeprazol.

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 CYP 2C19. 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 atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de atazanavir blootstelling 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} and C_{min} van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige toediening 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). Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontraïndiceerd.

Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere middelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc., de plasmaconcentraties van deze middelen kunnen toenemen en een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol leidde tot een afname van 45% van de diazepamklaring door het CYP2C19 substraat. Het is niet waarschijnlijk dat deze interactie van klinische relevantie is. Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een verhoging van de dal-plasmaspiegels van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt. Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogt de C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

In een klinische studie liet gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en 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 patiënten bij initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarinderivaten nauwlettend te volgen.

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van de AUC van cisapride van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven.

Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevant effect heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

Er zijn geen in vivo interactie studies gedaan met het hoge intraveneuze doseringsschema (80 mg+8 mg/uur). Het effect van esomeprazol op geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19 kan versterkt zijn tijdens het doseringsschema en patiënten dienen in de gaten te worden gehouden op bijwerkingen tijdens de driedaagse intraveneuze behandelingsperiode.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4-inhibitor, claritromycine (tweemaal daags 500 mg), leidde tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 remmen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC_{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.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van esomeprazol tijdens de zwangerschap beschikbaar. In dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel (omeprazol). Bij het voorschrijven van Nexium aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen studies uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Nexium dient daarom niet te worden gebruikt gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

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

Het is niet waarschijnlijk dat Nexium een effect op de rijvaardigheid en het bedienen van machines zal hebben.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol bij orale en intraveneuze toediening en postmarketing wanneer oraal toegediend. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie (vaak >1/100, <1/10; soms >1/1.000, <1/100; zelden >1/10.000, <1/1.000; zeer zelden < 1/10.000).

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: perifere oedeem.

Zelden: hyponatriëmie.

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid.

Zelden: onrust, verwardheid, depressie.

Zeer zelden: agressie, hallucinaties.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: duizeligheid, paresthesie, slaperigheid.

Zelden: smaakstoornis.

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: bronchospasmen.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: abdominale pijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken.

Soms: droge mond.

Zelden: stomatitis, gastro-intestinale candidiasis.

Lever- en galaandoeningen

Soms: toename in leverenzymen.

Zelden: hepatitis met of zonder geelzucht.

Zeer zelden: leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Vaak: toedieningsplaats reacties*

Soms: dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria.

Zelden: alopecia, fotosensibiliteit.

Zeer zelden: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN).

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: gewrichtspijn, myalgie.

Zeer zelden: spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële nefritis.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: malaise, toegenomen transpiratie.

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

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

4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen, beschreven bij een opzettelijke overdosering met 280 mg esomeprazol, waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol en intraveneuze doseringen van 308 mg esomeprazol gedurende 24 uur waren zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, dient de behandeling van overdosering symptomatisch te zijn en dienen algemeen ondersteunende maatregelen te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremer

ATC Code: A02B C05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De R- en de S-isomeer van omeprazol hebben vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

Werkingsmechanisme en plaats van werking

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in het sterk zure milieu van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het enzym H^+/K^+ -ATPase (de zuurpomp) wordt geremd. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie

Na 5 dagen orale dosering van 20 en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 resp. 17 van de 24 uur boven de 4 gehouden bij patiënten met symptomatische refluxziekte. Het effect is gelijk onafhankelijk of esomeprazol oraal of intraveneus werd toegediend.

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

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

Therapeutische effecten van zuurremming

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

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

Andere effecten van zuurremming

Tijdens behandeling met maagzuurremmende middelen stijgt de serumgastrinespiegel als reactie op de verminderde zuursecretie.

Bij enkele patiënten op onderhoudsbehandeling met esomeprazol oraal is een toename van het aantal ECL (enterochromaffin-like) cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel.

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

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere protonpompremmers, kan een toename geven van het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

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.

Metabolisme en uitscheiding

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

De hieronder vermelde parameters zijn voornamelijk representatief voor de farmacokinetiek van individuen met een goed functionerend CYP2C19 enzym, de zogenaamde '*extensive metabolisers*'.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 L/uur na een enkelvoudige dosering en 9 L/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, eenmaal daagse toediening. De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt tot een niet-lineaire dosis-AUC verhouding na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van de afname van het 'first pass' metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet. Bij eenmaal daagse dosering wordt esomeprazol tussen de doseringsintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder enige neiging tot accumulatie. Na herhaalde doses van 40 mg toegediend als intraveneuze injectie is de gemiddelde plasmapijkconcentratie ongeveer 13,6 micromol/L. De gemiddelde plasmapijk-concentratie na de corresponderende orale dosis is ongeveer 4,6 micromol/L. Een geringere toename (van ongeveer 30%) kan worden gezien in de AUC na intraveneuze toediening in vergelijking met orale toediening.

Er is een dosisafhankelijke toename van de totale blootstelling na intraveneuze toediening van esomeprazol als een infusie gedurende 30 minuten (40 mg, 80 mg of 120 mg) gevolgd door een continue infusie (4 mg/uur of 8 mg/uur) gedurende 23,5 uur.

De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de feces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulaties

Ongeveer $2,9 \pm 1,5\%$ van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4.

Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19 enzym ('extensive metabolisers'). De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Vergelijkbare verschillen zijn gevonden bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

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

Na een enkelvoudige orale dosering van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde, eenmaal daagse toediening. Vergelijkbare verschillen zijn waargenomen bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de doseringen van esomeprazol.

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Derhalve mag bij GORZ patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Bij patiënten met bloedende ulcera en met een ernstige leverfunctiestoornis, kan na een initiële bolus dosis van 80 mg een maximale continue intraveneuze infusie dosis van 4 mg/uur gedurende 71,5 uur voldoende zijn.

Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een eenmaal daagse dosering.

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

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische studies gebaseerd op conventioneel onderzoek naar enkele of herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit laten geen specifiek risico voor de mens zien.

Orale carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas waargenomen bij de rat na langdurige behandeling met maagzuurremmers. In het niet-klinische onderzoek met de intraveneuze formulering van esomeprazol was er geen bewijs van vaso-irritatie maar werd wel een lichte ontsteking van het weefsel rond de injectieplaats na subcutane (paraveneuze) injectie waargenomen. Zie rubriek 4.8.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat
Natriumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

2 jaar in alle klimaatzones

Houdbaarheid na oplossen

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De 5 ml injectieflacon is gemaakt van kleurloos borosilicaat glas, type I. De stopper is gemaakt van bromobutyl latexvrij rubber, de cap is gemaakt van aluminium en een plastic flip-off verzegeling.

Verpakkingsgrootte: 1 injectieflacon, 10 injectieflacons.

Mogelijk worden niet alle verpakkingsgroottes op de markt gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Wanneer een dosis van 20 mg toegediend wordt, dient slechts de helft van de bereide oplossing gebruikt te worden. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Injectie

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

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

Infusie

Een oplossing voor infusie wordt bereid door de inhoud van 1 injectieflacon met esomeprazol op te lossen in maximaal 100 ml natriumchloride 0,9% voor intraveneus gebruik.

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

Infusie 80 mg

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

- 7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
AstraZeneca BV
Postbus 599
2700 AN ZOETERMEER
- 8 NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**
RVG 30091
- 9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
22 augustus 2003 / 10 maart 2005
- 10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**
Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst: betreft rubriek 4.3 en 4.5 29 september 2009