
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**Nexium[®] 10 mg Sachet**
esomeprazol**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nexium 10 mg Sachet, maagsapresistent granulaat voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke sachet bevat: 10 mg esomeprazol (als magnesium trihydraat).

Hulpstoffen: Sucrose 6,8 mg en glucose 2,8 g.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistent granulaat voor orale suspensie, sachet

Kleine lichtgele granules. Bruinkleurige granules kunnen zichtbaar zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Nexium orale suspensie is primair geïndiceerd voor de behandeling van GORZ bij kinderen van 1-11 jaar.

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis;
- behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

Nexium orale suspensie kan ook worden gebruikt door patiënten die problemen hebben bij het slikken van gedispergeerde Nexium maagsapresistente tabletten. Voor indicaties bij patiënten vanaf 12 jaar wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van Nexium maagsapresistente tabletten.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Voor een dosis van 10 mg: Leeg de inhoud van een 10 mg sachet in een glas gevuld met 15 ml water. Voor een dosis van 20 mg: Leeg de inhoud van twee 10 mg sachets in een glas dat is gevuld met 30 ml water. Gebruik geen water met koolzuur. Roer het mengsel totdat de granules zijn gedispergeerd en laat het een paar minuten staan om in te dikken. Roer nogmaals en drink het mengsel binnen 30 minuten op. De granules mogen niet worden gekauwd of fijn gemalen. Spoel na met 15 ml water om alle granules binnen te krijgen.

Voor patiënten met een neus- of maagsonde: zie rubriek 6.6 voor instructies voor gebruik en toediening.

*Kinderen van 1-11 jaar met een lichaamsgewicht ≥ 10 kg**Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*

- *Behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis*
Lichaamsgewicht ≥ 10 - <20 kg: 10 mg, eenmaal daags gedurende 8 weken
Lichaamsgewicht ≥ 20 kg: 10 mg of 20 mg, eenmaal daags gedurende 8 weken

- *behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*
10 mg, eenmaal daags, tot 8 weken

Doseringen van meer dan 1 mg/kg/dag zijn niet onderzocht.

Volwassenen en jongvolwassenen vanaf 12 jaar

Voor dosering bij patiënten vanaf 12 jaar wordt verwezen naar de Samenvatting van de Productkenmerken van Nexium maagsapresistente tabletten.

Kinderen jonger dan 1 jaar of < 10 kg

Nexium dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 1 jaar of bij kinderen < 10 kg omdat hierover 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 ook rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

Bij patiënten met een mild tot matig gestoorde leverfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten \geq 12 jaar met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 20 mg niet overschreden te worden. Bij kinderen van 1-11 jaar met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 10 mg niet overschreden te worden (zie ook rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Bekende overgevoeligheid voor esomeprazol, gesubstitueerde benzimidazolen of een van de andere hulpstoffen van het product.

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, haematemeses 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.

Patiënten op onderhoudsbehandeling met Nexium (met name langer dan 1 jaar) moeten met enige regelmaat worden gevolgd. Onderhoudsbehandeling is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (zie rubriek 4.1).

Patiënten die esomeprazol zo nodig ('on demand') gebruiken, moeten worden aangeraden contact op te nemen met hun arts, indien de aard van hun klachten verandert. 'On demand' behandeling is niet onderzocht bij kinderen en is daarom niet aanbevolen bij deze patiëntgroep. Wanneer esomeprazol als zo nodig ('on demand') behandeling wordt voorgeschreven, moet men rekening houden met interacties met andere geneesmiddelen, omdat bij zo nodig ('on demand') behandeling de plasmaconcentratie van esomeprazol kan fluctueren (zie ook rubriek 4.5).

Dit geneesmiddel bevat sucrose en glucose. Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten zoals fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt

afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken.

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

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 Nexium, 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 gelijktijdige behandeling met Nexium.

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 inhibeert 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. Een verlaging van

de dosering kan dan nodig zijn. Hiermee moet met name bij zo nodig ('on demand') behandeling rekening worden gehouden. Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol met diazepam leidde tot een afname van 45% van de diazepamklaring door CYP2C19. 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 éénmaal 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 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 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.

Gedurende korte termijn studies waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met of naproxen of rofecoxib werd bekeken, konden geen enkele klinische relevante farmacokinetische interacties worden vastgesteld.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en het CYP3A4-inhiberende 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 inhiberen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-inhiberende 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. Onderhoudsbehandeling is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar (zie rubriek 4.1).

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over Nexium tijdens de zwangerschap. 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 (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**

Er is geen effect waargenomen.

4.8 **Bijwerkingen**

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing gegevens. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$).

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zelden: malaise; toegenomen transpiratie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Zelden: bronchospasmen.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden: leukopenie; trombocytopenie.

Zeer zelden: agranulocytose; pancytopenie.

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn.

Soms: duizeligheid; paresthesie; slaperigheid.

Zelden: smaakstoornis.

Immuunsysteemaandoeningen

Zelden: overgevoelighedsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: dermatitis; pruritus; huiduitslag; urticaria.

Zelden: alopecia; fotosensibiliteit.

Zeer zelden: erythema multiforme; Stevens-Johnsonsyndroom; toxische epidermale necrolyse (TEN).

Lever- en galaandoeningen

Soms: toename in leverenzymen.

Zelden: hepatitis met of zonder geelzucht.

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

Maagdarmsstelselaandoeningen

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

Soms: droge mond.

Zelden: stomatitis; gastro-intestinale candidiasis.

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Soms: perifeer oedeem.

Zelden: hyponatriëmie.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden: gewrichtspijn; myalgie.

Zeer zelden: spierzwakte.

Nier- en urinewegaandoeningen

Zeer zelden: interstitiële nefritis.

Psychische stoornissen

Soms: slapeloosheid.

Zelden: onrust; verwardheid; depressie.

Zeer zelden: agressie; hallucinaties.

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:

Zeer zelden: gynaecomastie.

Oogaandoeningen

Soms: visusstoornis.

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen

Soms: vertigo.

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. Eénmalige doseringen van 80 mg esomeprazol verliepen 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, is de behandeling van overdosering ondersteunend en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Pharmacotherapeutische groep: protonpompremmer

ATC Code: A02B C05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De R- en 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 orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol treedt effect binnen een uur op. De gemiddelde piek-zuurproductie na pentagastrinestimulatie daalde met 90%, wanneer na herhaalde toediening gedurende 5 dagen van eenmaal daags 20 mg esomeprazol, werd gemeten op dag vijf 6-7 uur na dosering.

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 (GORZ). 20 mg esomeprazol houdt bij respectievelijk 76%, 54% en 24% van de patiënten gedurende minimaal 8, 12 en 16 van de 24 uur de pH boven de 4. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol zijn 97%, 92% en 56%.

Gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, is een relatie met de remming van de maagzuursecretie aangetoond.

Therapeutische effecten van zuurremming

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

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 is een toename van het aantal ECL cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel.

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

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen van 1-11 jaar

In een multi-centrum, parallelle groep studie zijn 109 pediatrische patiënten (1-11 jaar oud) met endoscopisch bewezen GORZ éénmaal daags gedurende 8 weken behandeld met NEXIUM om de veiligheid en verdraagzaamheid te onderzoeken. De dosering naar lichaamsgewicht van de patiënt was als volgt:

Lichaamsgewicht <20 kg: éénmaal daags behandeld met esomeprazol 5 mg of 10 mg

Lichaamsgewicht > 20 kg: éénmaal daags behandeld met esomeprazol 10 mg of 20 mg

Bij deze patiënten werd endoscopisch vastgesteld of er sprake was van erosieve oesofagitis of niet.

Bij de uitgangssituatie hadden 53 patiënten erosieve oesofagitis. Van de 45 patiënten die het onderzoek vervolgden was bij 43 (93,3%) patiënten de erosieve oesofagitis genezen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating. *In-vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd; de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na

toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol en neemt toe tot 89% na herhaalde, eenmaal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. Het schijnbare verdelingsvolume tijdens 'steady-state' is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

Hoewel voedselinname de absorptie van esomeprazol vertraagt en vermindert, heeft dit geen significante invloed op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

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 demethylmetabolieten 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 farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosis-afhankelijk en leidt tot een meer dan dosisproportionele toename in de AUC 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.

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 faeces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Speciale patiëntenpopulaties

Ongeveer 2,9 ± 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. De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. 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 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. 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 patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. 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.

Kinderen

Jongvolwassenen 12-18 jaar:

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de AUC en T_{max} bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide doseringen.

Kinderen 1-11 jaar:

Bij herhaalde toediening van 10 mg esomeprazol was de AUC gelijk bij 1- tot 11-jarigen. De AUC was ook vergelijkbaar met de toediening van 20 mg bij jongvolwassenen en volwassenen. Bij herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol was de AUC bij 6- 11-jarigen hoger in vergelijking met dezelfde dosering bij jongvolwassenen en volwassenen.

5.3 Gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek

Preklinische brugstudies gebaseerd op conventioneel onderzoek naar herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit laten geen risico voor de mens zien. Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel (omeprazol) 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 hypergastrinaemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen.

Na toediening tot 3 maanden, van esomeprazol bij jonge ratten en honden, zijn er geen nieuwe of onverwachte toxiciteitgegevens waargenomen, in vergelijking met volwassen dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Esomeprazol granulaat:

Glycerolmonostearaat 40-55;

Hydroxypropyl cellulose;

Hypromellose;

Magnesiumstearaat;

Methacrylzuur/ethylacrylaatcopolymeer (1:1) 30%-ige dispersie;

Polysorbaat 80;

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel);

Talk;

Triethylcitraat.

Hulpstoffen granulaat:

Citroenzuur anhydraat (voor pH instelling);
Crospovidon;
Glucose anhydraat;
Hydroxypropyl cellulose;
Geel ijzeroxide (E172);
Xanthaangom.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Gebruiken binnen 30 minuten na oplossen.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaarinstructie.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 28 sachets. Sachets (waar granules in zitten): Gelamineerd, bestaande uit 3 lagen: polyethyleen tereftalaat (PET), aluminium, lage dichtheid polyethyleen (LDPE) dat de granules beschermt tegen vocht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor patiënten met een neus- of maagsonde

1. Voor een dosis van 10 mg, leeg de inhoud van een 10 mg sachet in 15 ml water.
2. Voor een dosis van 20 mg, leeg de inhoud van twee 10 mg sachet in 30 ml water.
3. Roer.
4. Laat het mengsel een paar minuten staan om in te dikken.
5. Roer opnieuw.
6. Zuig het mengsel op in een injectiespuit.
7. Injecteer door de sonde, charrière 6 of hoger, in de maag binnen 30 minuten na oplossen.
8. Vul de injectiespuit opnieuw met 15 ml water voor een dosis van 10 mg en met 30 ml voor een dosis van 20 mg.
9. Schud de injectiespuit en spoel de in de sonde achtergebleven suspensie leeg in de maag
Elk ongebruikt restant van de suspensie dient weggegooid te worden.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca BV
Postbus 599
2700 AN ZOETERMEER

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 101600

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

13 juni 2008

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst: betreft rubriek 4.3 en 4.5 29 september 2009