
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
Nexium®**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nexium 20 mg, maagsapresistente tablet 20 mg

Nexium 40 mg, maagsapresistente tablet 40 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 20 mg of 40 mg esomeprazol (als magnesium trihydraat).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORMMaagsapresistente tabletten.Nexium 20 een lichtroze, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet, met aan de ene kant '20 mg'
mg:en aan de andere kant ' ^A_{EH} '.Nexium 40 een roze, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet, met aan de ene kant '40 mg'
mg:aan de andere kant ' ^A_{EI} '.**4. KLINISCHE GEGEVENS****4.1 Therapeutische indicaties**

Nexium is geïndiceerd bij:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis;
- onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven;
- behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux.

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica

- ter genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni;
- ter preventie van recidieven van met *Helicobacter pylori* geassocieerde peptische ulcera.

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

- ter genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera;
- ter preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.**Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom****4.2 Dosering en wijze van toediening**

De tabletten zonder kauwen of fijnmalen met een glas (leiding)water innemen.

Voor patiënten met slikproblemen kunnen de tabletten ook gedispergeerd worden in een half glas (leiding)water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating rondom de korrels kan worden opgelost. Roer de tabletten totdat deze uiteenvallen en drink de vloeistof met de korrels binnen 30 minuten op. Spoel het glas na met een half glas water en drink dit op. De korrels mogen niet gekauwd of fijn gemalen worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de tabletten na dispergeren in (leiding)water, worden toegediend via een sonde. Het is belangrijk dat de geschiktheid van de geselecteerde spuit en sonde zorgvuldig worden getest. Voor bereidings- en toedieningsinstructies zie rubriek 6.6.

Volwassenen en jongvolwassenen vanaf twaalf jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken. Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolgtherapie aanbevolen.

- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven

Eenmaal daags 20 mg.

- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux

Eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door eenmaal daags 20 mg in te nemen. Bij volwassenen kan zo nodig ('on demand') eenmaal daags 20 mg worden ingenomen. Bij patiënten die met NSAIDs worden behandeld en een risico hebben op het ontwikkelen van gastrische en duodenale ulcera, wordt het gebruik van zo nodig ('on demand') voor het onder controle houden van de symptomen, niet aanbevolen.

Volwassenen

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica

- ter genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni
 - ter preventie van recidieven van met *Helicobacter pylori* geassocieerde peptische ulcera
- Tweemaal daags gedurende 7 dagen: 1 tablet Nexium 20 mg plus 1000 mg amoxicilline plus 500 mg claritromycine.

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

- genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera

De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 20 mg. De duur van de behandeling is 4-8 weken.

- preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten

Eenmaal daags 20 mg.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

De aanbevolen startdosering is tweemaal daags 40 mg Nexium. Daarna dient de dosering individueel te worden aangepast en de behandeling te worden voortgezet zolang dat klinisch noodzakelijk is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens, kan de meerderheid van de patiënten onder controle worden gebracht met doses tussen 80 en 160 mg esomeprazol per dag. Bij doses van meer dan 80 mg per dag, dient de dosering verdeeld te worden en tweemaal daags te worden toegediend.

Kinderen onder de twaalf jaar

Nexium dient vanwege de beperkte ervaring vooralsnog niet bij kinderen onder de twaalf jaar te worden toegepast.

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 met een ernstig verminderde leverfunctie dient een maximale dosering van 20 mg niet overschreden te worden (zie ook rubriek 5.2).

Ouderen

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

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, 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.

Patiënten op onderhoudsbehandeling met Nexium (met name langer dan 1 jaar) moeten met enige regelmaat worden gevolgd.

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. 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).

Wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* moet men met mogelijke interacties met de antibiotica van de tripletherapie rekening houden. Claritromycine geeft een krachtige remming van CYP3A4; men moet derhalve rekening houden met de contra-indicaties en interacties van claritromycine, wanneer de tripletherapie wordt toegepast bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals bijvoorbeeld cisapride.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken.

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 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 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 gelijktijdige 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. 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 dalplasmaspiegels 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 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 (zie ook rubriek 4.4).

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 òf naproxen òf 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-remmende 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 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 >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

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.

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 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

Farmacotherapeutische categorie: 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. 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.

Een behandeling van een week met tweemaal daags 20 mg esomeprazol en geschikte antibiotica leidt bij ongeveer 90% van de patiënten tot een succesvolle eradicatie van *Helicobacter pylori*. Na een week eradicatiebehandeling is geen verdere behandeling met een maagzuurremmer (monotherapie) nodig voor een effectieve genezing van het ulcus en voor symptoombestrijding in geval van een ongecompliceerd ulcus duodeni.

In een gerandomiseerde, dubbel blinde, 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 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.

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 risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*.

In twee direct vergelijkende studies met ranitidine is aangetoond dat Nexium een beter effect

heeft op de genezing van gastrische ulcera bij patiënten die NSAID's, inclusief COX-2 selectieve NSAID's, gebruikten.

In twee placebo gecontroleerde studies is aangetoond dat Nexium een beter effect heeft op de preventie van gastro-duodenale ulcera bij patiënten (leeftijd >60 en/of met een ulcus in de voorgeschiedenis), die NSAID's, inclusief COX-2 selectieve NSAID's, gebruikten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating in een tablet. *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 dosisafhankelijk 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 remming 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 feces. 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.

Verminderd orgaanfunctioneren

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.

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 hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**6.1 Lijst van hulpstoffen**

Glycerolmonostearaat 40-55,
hyprolose,
hypromellose,
ijzeroxide (20 & 40 mg tablet: rood-bruin; 20 mg tablet: geel) (E172),
magnesiumstearaat,

methacrylzuur/ethylacrylaatcopolymeer (1:1) 30%-ige dispersie,
microkristallijne cellulose,
synthetische paraffine,
macrogolen,
polysorbaat 80,
cros-povidon,
natriumstearylfumaraat,
suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel),
talk,
titaniumdioxide (E171),
triethylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Klimaatzones III-IV: 2 jaar voor 40 mg tabletten en 18 maanden voor 20 mg tabletten

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

Verpakking zorgvuldig gesloten houden (flacon).

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (doordrukstrip).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen flacons met verzegelde polypropyleen schroefdop met droogmiddel.

Aluminium doordrukverpakking.

Nexium 20 mg/40mg: flacons met 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100 of 140 (5x28) tabletten.

Nexium 20 mg/40 mg: doordrukverpakkingen in een kartonnen omdoos en/of als zogeheten 'Wallet' met 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1 of 140 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening via een maagsonde

1. Doe de tablet in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en 5 ml lucht. Voor sommige sondes is het nodig in 50 ml water te dispergeren om te voorkomen dat de pellets gaan samenklonteren in de sonde.
2. Schud om de tablet te dispergeren onmiddellijk de spuit gedurende ongeveer 2 minuten.
3. Houd de spuit met de punt naar boven en check of de pellets niet in de punt zijn gaan samenklonteren.
4. Maak de spuit vast aan de sonde terwijl de spuit in de bovenstaande positie wordt gehouden.
5. Schud de spuit en houd haar met de punt naar beneden. Spuit direct 5-10 ml in de sonde. Keer na inspuiten de spuit om en schud (de spuit moet met de punt omhoog gehouden worden om samenklontering in de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en spuit direct een volgende 5-10 ml in de sonde. Herhaal deze procedure totdat de spuit leeg is.
7. Indien er nog sediment in de spuit is achtergebleven, spoel dan de spuit na door de spuit te vullen met 25 ml water en 5 ml lucht. Herhaal stap 5. Voor sommige sondes is 50 ml water nodig.

- 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**
Nexium 20 mg: RVG 25387
Nexium 40 mg: RVG 25388
- 9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**
6 oktober 2000 / 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