

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexiam IV 40 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

#### Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat < 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit tot gebroken wit poreus aggregaat of poeder

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Nexiam voor injectie/infusie is bij volwassenen aangewezen voor:

- de gastrische antisecretoire behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is zoals bij:
  - gastro-oesofagale refluxziekte (GORD) bij patiënten met oesofagitis en/of ernstige refluxsymptomen;
  - genezing van maagulcera geassocieerd met een NSAID behandeling;
  - preventie van maag- en duodenumulcera geassocieerd met NSAID behandeling bij risicopatiënten.
- de preventie van recidiefbloedingen na therapeutische endoscopie wegens acute bloedende maag- of duodenumulcera.

Nexiam voor injectie/infusie is bij kinderen en adolescenten van 1-18 jaar aangewezen voor:

- de gastrische antisecretoire behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is zoals bij:
  - gastro-oesofagale refluxziekte (GORD) bij patiënten met erosieve refluxoesofagitis en/of ernstige refluxsymptomen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering

##### Volwassenen

*Gastrische antisecretoire behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is*

Patiënten die geen geneesmiddelen kunnen innemen langs orale weg kunnen behandeld worden met 20-40 mg eenmaal per dag langs parenterale weg. Patiënten met refluxoesofagitis moeten behandeld worden met 40 mg eenmaal per dag. Patiënten die symptomatisch worden behandeld voor refluxziekte moeten behandeld worden met 20 mg eenmaal per dag.

Voor de genezing van maagulcera geassocieerd met NSAID-behandeling bedraagt de gebruikelijke dosis 20 mg eenmaal per dag. Voor de preventie van maag- en duodenumulcera geassocieerd met NSAID-behandeling dienen risicopatiënten met 20 mg eenmaal per dag behandeld te worden.

Gewoonlijk is de duur van de intraveneuze behandeling kort en moet er zo snel mogelijk overgeschakeld worden op orale behandeling.

#### *Preventie van recidief bloedingen van maag- en duodenumulcera*

Na therapeutische endoscopie wegens acute bloedende maag- of duodenumulcera moet 80 mg als bolusinfusie van 30 minuten worden toegediend, gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 8 mg/u, toegediend in 3 dagen (72 uur).

De parenterale behandelingsperiode moet gevolgd worden door orale zuurremmende therapie.

#### Wijze van toediening

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

#### Injectie

##### 40 mg dosis

5 ml van de oplossing moet na reconstitutie (8 mg/ml) als een intraveneuze injectie worden toegediend over een periode van minstens 3 minuten.

##### 20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de oplossing moet na reconstitutie (8 mg/ml) als een intraveneuze injectie worden toegediend over een periode van minstens 3 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

#### Infusie

##### 40 mg dosis

De oplossing moet na reconstitutie als een intraveneuze infusie worden toegediend over een periode van 10 tot 30 minuten.

##### 20 mg dosis

De helft van de oplossing moet na reconstitutie als een intraveneuze infusie worden toegediend over een periode van 10 tot 30 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

##### 80 mg bolusdosis

De gereconstitueerde oplossing moet als continue intraveneuze infusie over een periode van 30 minuten worden toegediend.

##### 8 mg/u dosis

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

#### Speciale populaties

##### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een afgenomen nierfunctie. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, moeten deze patiënten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 5.2).

#### *Leverinsufficiëntie*

GORD: Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een mild tot matig afgenomen leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie mag een maximale dagelijkse dosis van 20 mg Nexiam niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

Bloedende ulcera: er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie. Voor patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie kan, na een initiële bolusdosis van 80 mg Nexiam voor infusie, een continue intraveneuze infusiedosis van 4 mg/u gedurende 71,5 uur voldoende zijn (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Er is geen dosisaanpassing vereist bij ouderen.

#### *Pediatrische patiënten*

##### Dosering

##### *Kinderen en adolescenten van 1-18 jaar*

*Gastrische antisecretoire behandeling wanneer orale toediening niet mogelijk is*

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

Gewoonlijk moet de intraveneuze behandeling kortdurend zijn en er dient zo snel mogelijk op orale behandeling te worden overgegaan.

#### **Aanbevolen intraveneuze doseringen van esomeprazol**

<b>Leeftijd</b>	<b>Behandeling van erosieve refluxoesofagitis</b>	<b>Symptomatische behandeling van GORD</b>
1-11 jaar	Gewicht <20 kg: 10 mg eenmaal daags Gewicht ≥20 kg: 10 mg of 20 mg eenmaal daags	10 mg eenmaal daags
12-18 jaar	40 mg eenmaal daags	20 mg eenmaal daags

#### Wijze van toediening

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

#### Injectie

##### 40 mg dosis

5 ml van de oplossing moet na reconstitutie (8 mg/ml) als een intraveneuze injectie worden toegediend over een periode van minstens 3 minuten.

##### 20 mg dosis

2,5 ml of de helft van de oplossing moet na reconstitutie (8 mg/ml) als een intraveneuze injectie worden toegediend over een periode van minstens 3 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

##### 10 mg dosis

1,25 ml van de oplossing moet na reconstitutie (8 mg/ml) als een intraveneuze injectie worden toegediend over een periode van minstens 3 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

## Infusie

### 40 mg dosis

De oplossing moet na reconstitutie als een intraveneuze infusie worden toegediend over een periode van 10 tot 30 minuten.

### 20 mg dosis

De helft van de oplossing moet na reconstitutie als een intraveneuze infusie worden toegediend over een periode van 10 tot 30 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

### 10 mg dosis

Een kwart van de oplossing moet na reconstitutie als een intraveneuze infusie worden toegediend over een periode van 10 tot 30 minuten. Elke ongebruikte oplossing moet worden weggeworpen.

## 4.3 Contra-indicaties

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

Esomeprazol mag niet gelijktijdig met nelfinavir gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In aanwezigheid van enig alarmsymptoom (bijvoorbeeld significant ongewild gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, hematemesis of melena) en bij vermoeden of aanwezigheid van een gastrisch ulcus, moet kwaadaardigheid uitgesloten worden, aangezien de behandeling met Nexiam de symptomen kan afzwakken en de diagnose kan vertragen.

### Gastrointestinale infecties

Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale infecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

### Vitamine-B12 absorptie

Net zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine-B12 absorptie bij langdurige behandeling.

### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden. Deze symptomen kunnen echter ongemerkt beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvulling van magnesium en het staken van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die tegelijk met PPI's digoxine gebruiken of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld diuretica), dienen zorgverleners te overwegen om de magnesiumwaardes vóór de start van de PPI-behandeling en periodiek tijdens de behandeling te meten.

### Risico op fracturen

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik van hoge doses en gedurende een lange behandelduur (>1 jaar), een bescheiden verhoging van het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen geven, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observationele studies wijzen erop dat protonpompremmers het totale risico op fracturen kunnen verhogen met 10-

40%. Een deel van deze toename kan het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten met risico op osteoporose dienen zorg, volgens de huidige behandelrichtlijnen, te ontvangen en zij moeten een juiste inname van vitamine D en calcium hebben.

#### Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Nexiam stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen

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

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen met de behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's - Serious cutaneous adverse reactions)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld in verband met behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij indicatieve tekenen of symptomen waarnemen.

De behandeling met esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg/nauwkeurige controle te worden verleend.

Een nieuwe challenge mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS.

#### Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van Chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet een behandeling met esomeprazol ten minste 5 dagen voor de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### **Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen**

#### Proteaseremmers

Er zijn meldingen van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen achter deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via inhibitie 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 resulteerde in een significante verlaging van de blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% verlaging van de AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$ ). Een verhoging van de atazanavir dosis naar 400 mg kon de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet compenseren. 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 blootstelling aan atazanavir in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en is gelijktijdige toediening van esomeprazol en nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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 behandeling met ritonavir). Behandeling met omeprazol 40 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige behandeling met ritonavir).

#### Methotrexaat

Bij gelijktijdig gebruik met PPI's is bij enkele patiënten een toename van de methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan het noodzakelijk zijn een tijdelijk staken van esomeprazol te overwegen.

#### Tacrolimus

Gerapporteerd is dat gelijktijdige toediening van esomeprazol de serumspiegels van tacrolimus verhoogt. 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 een pH afhankelijke absorptie

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Net zoals bij andere geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij 2 op 10 personen). Digoxinetoxiciteit werd zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden in geval van toediening van hoge dosissen esomeprazol aan oudere patiënten. De therapeutische opvolging van digoxine moet dan verscherpt worden.

#### Geneesmiddelen door CYP2C19 gemetaboliseerd

Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Wanneer esomeprazol aldus wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden

gemetaboliseerd, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, enz., kunnen de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen verhoogd zijn en kan een dosisreductie nodig zijn. 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 dit doseringsschema en patiënten dienen nauwgezet opgevolgd te worden op bijwerkingen tijdens de driedaagse intraveneuze behandelingsperiode.

#### Diazepam

Gelijktijdige orale toediening van 30 mg esomeprazol resulteerde in een daling met 45% van de klaring van het CYP2C19 substraat diazepam.

#### Fenytoïne

Gelijktijdige orale toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een toename met 13% van de dalplasmaspiegels van fenytoïne bij epileptici. Het wordt aangeraden de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren wanneer met een behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt.

#### Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) deed de  $C_{max}$  en  $AUC_T$  van voriconazol (een CYP2C19 substraat) toenemen 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 resulteerde een gelijktijdige orale toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride in een toename met 32% van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdscurve (AUC), en een verlenging met 31% van de eliminatie-halfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) maar niet in een significante toename van de piekplasmaconcentraties van cisapride. Het licht verlengde QTc interval waargenomen na toediening van cisapride alleen, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven.

#### Warfarine

Gelijktijdige orale toediening in een klinische studie van 40 mg esomeprazol aan patiënten behandeld met warfarine toonde aan dat de stollingstijden binnen de aanvaarde grenzen lagen. Sinds orale esomeprazol op de markt is, werden echter enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR bij gelijktijdige behandeling gerapporteerd. Monitoring is aangeraden bij het starten en beëindigen van een gelijktijdige behandeling met esomeprazol gedurende een behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten.

#### Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 40% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 14%.

In een studie met gezonde vrijwilligers werd een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel waargenomen van bijna 40% wanneer een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. De maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was echter hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + gecombineerde (esomeprazol + ASA) geneesmiddelengroepen.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

#### Onderzochte geneesmiddelen zonder klinische relevante interactie

##### *Amoxicilline of kinidine*

Voor esomeprazol werden geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine aangetoond.

##### *Naproxen of rofecoxib*

Studies die de gelijktijdige toediening van esomeprazol en ofwel naproxen ofwel rofecoxib evalueerden, hebben geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interactie aangetoond tijdens korte termijn studies.

#### 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 een CYP3A4 inhibitor, clarithromycine (500 mg tweemaal daags), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een inhibitor van zowel CYP2C19 als CYP3A4 kan resulteren in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19 en CYP3A4 inhibitor voriconazol deed de AUC<sub>T</sub> van omeprazol met 280% toenemen. Een dosisaanpassing van esomeprazol is doorgaans niet nodig in geen van deze gevallen. Een dosisaanpassing moet echter overwogen worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en wanneer een behandeling op lange termijn is aangewezen.

##### *Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren*

Gekende inductoren van CYP2C19 of CYP3A4 of beide (zoals rifampicine en sint-janskruid) kunnen een daling van de serumspiegels van esomeprazol veroorzaken door verhoging van het metabolisme van esomeprazol.

#### Pediatrische patiënten

Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van Nexiam door zwangere vrouwen. De gegevens van het racemisch mengsel omeprazol bij een groot aantal blootgestelde zwangerschappen afkomstig van epidemiologische studies tonen geen misvormingen en foetotoxische effecten aan. Dierproeven met esomeprazol tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Dierproeven met het racemisch mengsel tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van Nexiam aan zwangere vrouwen.

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

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Het is niet geweten of esomeprazol in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol op pasgeborenen/zuigelingen. Eesomeprazol mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, oraal toegediend, wijzen niet op effecten voor wat de vruchtbaarheid betreft.

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

Eesomeprazol heeft een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en visusstoornissen (soms) werden gerapporteerd (zie rubriek 4.8). Indien dit zich voordoet, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid vallen onder de bijwerkingen die het meest gemeld zijn in klinische studies (en ook tijdens het gebruik sinds het op de markt is). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

##### Bijwerkingen in tabelvorm

Volgende bijwerkingen werden waargenomen of vermoed in het klinische studieprogramma voor oraal of intraveneus esomeprazol en postmarketing voor oraal esomeprazol. De bijwerkingen worden volgens frequentie gerangschikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angioedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met hypokaliëmie geassocieerd zijn.
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie, verwarring, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Soms	Troebel zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen



Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
www.fagg.be  
Afdeling Vigilantie Website: www.eenbijwerkingmelden.be  
e-mail: adr@fagg-afmps.be

#### **4.9 Overdosering**

Tot op heden is er zeer beperkte ervaring met opzettelijke overdosering. De symptomen die beschreven werden in verband met een orale dosis van 280 mg esomeprazol waren gastro-intestinale symptomen en zwaktegevoel. Eenmalige orale doses van 80 mg esomeprazol en intraveneuze doses van 308 mg esomeprazol gedurende 24 uur waren zonder bijwerkingen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol is in sterke mate aan plasma-eiwitten gebonden en is daarom niet gemakkelijk dialyseerbaar. Zoals steeds in geval van overdosering, dient de behandeling symptomatisch te zijn en algemene ondersteunende maatregelen moeten worden aangewend.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuur-gerelateerde aandoeningen, protonpompinhibitor  
ATC-code: A02B C05

Esomeprazol is het S-isomeer van omeprazol en vermindert de maagzuursecretie door een specifiek gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke inhibitor van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het R- en S-isomeer van omeprazol hebben een gelijkaardige farmacodynamische werking.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base. Het wordt geconcentreerd en tot de actieve vorm omgezet in het zeer zure milieu van de secreterende kanaaltjes van de pariëtale cel waar het het enzym  $H^+K^+$ -ATPase (de protonpomp) inhibeert en zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie inhibeert.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale dosering met 20 mg en 40 mg esomeprazol gedurende vijf dagen, werd bij symptomatische GORD-patiënten over een periode van 24 uur een intragastrische pH > 4 behouden, gedurende gemiddeld 13 en 17 uur, respectievelijk. Het effect is vergelijkbaar onafhankelijk of esomeprazol oraal of intraveneus wordt toegediend.

Gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, werd een verband aangetoond tussen de inhibitie van zuursecretie en blootstelling na orale toediening van esomeprazol.

Tijdens intraveneuze toediening van 80 mg esomeprazol als een bolusinfusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue intraveneuze infusie van 8 mg/u gedurende 23,5 uur, werd bij gezonde personen gedurende 24 u een intragastrische pH > 4 en een pH > 6 behouden, gedurende respectievelijk gemiddeld 21 u en 11-13 u.

Genezing van refluxoesofagitis met esomeprazol 40 mg treedt bij ongeveer 78% van de patiënten op na 4 weken en bij 93% na 8 weken orale behandeling.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een door endoscopie bevestigde bloedende peptische ulcus, die werd ingedeeld als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%), gerandomiseerd om Nexiam oplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389) te krijgen. Na endoscopische hemostase kregen de patiënten ofwel 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue infusie van 8

mg per uur, ofwel placebo gedurende 72 uur. Na de initiële periode van 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg oraal Nexiam gedurende 27 dagen als zuurremmer. Het percentage van recidief bloedingen binnen de 3 dagen bedroeg 5,9% in de met Nexiam behandelde groep, ten opzichte van 10,3% in de placebogroep. Dertig dagen na de behandeling bedroeg het percentage van recidief bloedingen in de met Nexiam behandelde groep 7,7%, ten opzichte van 13,6% in de placebogroep.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbare gepubliceerde gegevens raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken voor CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling artificieel zijn gestegen, weer dalen tot normale waarden.

Een verhoogd aantal ECL-cellen, mogelijks gerelateerd aan de verhoogde serum gastrinewaarden, werd waargenomen bij kinderen en volwassenen tijdens een lange termijn behandeling met esomeprazol. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens orale behandelingen op lange termijn met antisecretorische geneesmiddelen, werd melding gemaakt van een enigszins verhoogde frequentie van cysten van de maagklieren. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken inhibitie van de zuursecretie. Ze zijn goedaardig en blijken reversibel te zijn.

Een verminderde zuurgraad van de maag, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), verhoogt het aantal bacteriën dat normaal in het maag-darmstelsel aanwezig is. Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale infecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Pediatrische patiënten

In een placebogecontroleerde studie (98 patiënten van 1-11 maanden) werden de werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd bij patiënten met tekenen en symptomen van GORD. 1 mg/kg esomeprazol eenmaal daags werd gedurende 2 weken oraal gegeven (open label fase) en 80 patiënten werden geïncludeerd voor een aanvullende 4 weken (dubbelblind, behandel-uitvalfase). Er werd geen significant verschil gezien tussen esomeprazol en placebo met betrekking tot het primaire eindpunt, tijd tot beëindiging als gevolg van symptoomverergering.

In een placebogecontroleerde studie (52 patiënten van < 1 maand oud) werden de werkzaamheid en de veiligheid geëvalueerd bij patiënten met symptomen van GORD. 0,5 mg/kg esomeprazol eenmaal daags werd gedurende ten minste 10 dagen oraal gegeven. Er werd geen significant verschil gezien tussen esomeprazol en placebo in het primaire eindpunt, verandering ten opzichte van baseline in het optreden van het aantal GORD-symptomen.

Verder laten de resultaten van pediatrie studies zien dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol bij kinderen van respectievelijk < 1 maand en 1-11 maanden oud, het gemiddelde percentage tijd met intra-oesofagale pH < 4 verlaagde. Het veiligheidsprofiel bleek gelijkaardig te zijn aan dat waargenomen bij volwassenen.

In een studie bij kinderen met GORD (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een lichte graad van ECL celhyperplasie. De klinische betekenis hiervan is niet bekend en er ontstonden geen atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Het schijnbare distributievolume bij steady-state bedraagt ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht voor gezonde personen. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwitten gebonden.

### Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem (CYP). Het grootste deel van het metabolisme van esomeprazol is afhankelijk van het polymorfe CYP2C19, verantwoordelijk voor de vorming van de hydroxy- en desmethylmetabolieten van esomeprazol. Het overige deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van esomeprazolsulfon, de belangrijkste metaboliet in het plasma.

### Eliminatie

De hieronder vermelde parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek weer van patiënten met een functioneel CYP2C19 enzym, snelle metaboliseerders.

De totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 17 l/uur na een eenmalige dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd van esomeprazol bedraagt ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening van een eenmalige dagelijkse dosis. Esomeprazol wordt tussen twee dosissen volledig uit het plasma geëlimineerd en er is geen neiging tot accumulatie bij eenmalige dagelijkse toediening.

De belangrijkste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 80% van een orale esomeprazol dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden, de rest in de feces. Minder dan 1% van de moedermolecule wordt in de urine teruggevonden.

### Lineariteit/non-lineariteit

De totale blootstelling (AUC) neemt toe met herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineair dosis-AUC verband na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is te wijten aan een vermindering van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

Na herhaalde doses van 40 mg, toegediend als intraveneuze injecties, bedraagt de gemiddelde piekplasmaconcentratie ongeveer 13,6 micromol/l. De gemiddelde piekplasmaconcentratie na overeenkomstige orale doses bedraagt ongeveer 4,6 micromol/l. Een geringere toename (van ongeveer 30%) kan gezien worden voor een totale blootstelling 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.

### Bijzondere patiëntenpopulaties

#### Trage metaboliseerders

Bij ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19 enzym en zij worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen wordt het esomeprazol metabolisme waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmalige dagelijkse toediening van 40 mg oraal esomeprazol, was de gemiddelde totale blootstelling bij trage metaboliseerders ongeveer 100% hoger dan bij personen met een functioneel CYP2C19 enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Gelijkaardige verschillen werden waargenomen bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

#### Geslacht

Na een eenmalige orale dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde totale blootstelling bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen. Geen geslachtsgebonden verschillen werden waargenomen na herhaalde eenmalige dagelijkse toediening. Gelijkaardige verschillen werden waargenomen bij intraveneuze toediening van esomeprazol. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

### Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan verstoord zijn. De metabolisatiesnelheid is verlaagd bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen, wat resulteert in een verdubbeling van de totale blootstelling aan esomeprazol. Daarom mag een maximale dosis van 20 mg niet overschreden worden bij GORD-patiënten met ernstige stoornissen. 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. Noch esomeprazol, noch zijn belangrijkste metabolieten, tonen enige neiging tot accumulatie bij eenmalige dagelijkse toediening.

### Nierinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde nierfunctie. Aangezien de nier verantwoordelijk is voor de excretie van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moedermolecule, wordt niet verwacht dat het metabolisme van esomeprazol zal wijzigen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

### Ouderen

Het metabolisme van esomeprazol is niet significant gewijzigd bij ouderen (71 – 80 jaar).

### Pediatrische populatie

In een gerandomiseerde, open-label, multinationale, herhaalde dosis studie werd esomeprazol eenmaal daags middels een 3-minuten injectie gedurende 4 dagen gegeven. De studie includeerde in totaal 59 pediatrie patiënten van 0-18 jaar oud, waarvan 50 patiënten (7 kinderen in de leeftijdsgroep 1-5 jaar) de studie afronden en waarin de farmacokinetiek van esomeprazol werd geëvalueerd.

De tabel hieronder beschrijft de systemische blootstelling aan esomeprazol na intraveneuze toediening van een 3-minuten injectie bij pediatrie patiënten en gezonde volwassen proefpersonen. De waarden in de tabel zijn geometrische gemiddelden (spreiding). De 20 mg dosis voor volwassenen werd als een 30-minuten infusie gegeven. De  $C_{ss, max}$  werd bij alle pediatrie patiënten 5 minuten na dosering gemeten, bij de volwassenen op de 40 mg dosering 7 minuten na dosering en bij volwassenen op de 20 mg dosering na beëindiging van de infusie.

Leeftijd	Dosering	AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{u/l}$ )	$C_{ss, max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
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  $\geq 32$  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 1-11 maanden had een gecorrigeerde leeftijd van  $\geq 44$  volledige weken. \*\* 2 patiënten werden geëxcludeerd, 1 waarschijnlijk een CYP2C19 trage metaboliseerder en 1 vanwege gelijktijdige behandeling met een CYP3A4 remmer.

Modelmatige voorspellingen geven aan dat de  $C_{ss, max}$  na een intraveneuze toediening van esomeprazol als een 10-minuten, 20-minuten en 30-minuten infusie wordt verminderd met respectievelijk gemiddeld 37% tot 49%, 54% tot 66% en 61% tot 72%, in alle leeftijdsgroepen en doseringsgroepen in vergelijking met de toediening via een 3-minuten injectie.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderstaande bijwerkingen werden niet waargenomen in klinische studies, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de klinische blootstellingsniveaus en zouden relevant kunnen zijn voor klinische doelstellingen.

In carcinogeniciteitsstudies bij de rat met het racemisch mengsel via orale toediening werden hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden waargenomen. Deze effecten t.h.v. de maag zijn het resultaat van een aanhoudende en uitgesproken hypergastrinemie, als gevolg van een gereduceerde maagzuurproductie en worden waargenomen na een lange termijn behandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie bij de rat. 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 (voor pH aanpassing)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar in alle klimaatzones.

#### *Houdbaarheid na reconstitutie*

Er werd chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik aangetoond gedurende 12 uur bij 30°C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Injectieflacon van 5 ml uit kleurloos borosilicaatglas type I. Stop gemaakt uit bromobutyl latexvrij rubber, beschermkapje uit aluminium en een plastic afscheurverzegeling.

Verpakkingsgrootten: 1 injectieflacon, 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De gereconstitueerde oplossing dient visueel gecontroleerd te worden op deeltjes en ontkleuring voorafgaand aan de toediening. Enkel een heldere oplossing mag worden gebruikt. Slechts voor eenmalig gebruik.

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

### 40 mg injectie

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

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

### 40 mg infusie

Een oplossing voor infusie wordt bereid door het oplossen van de inhoud van een injectieflacon met 40 mg esomeprazol in maximaal 100 ml 0,9% natriumchloride voor intraveneus gebruik.

### 80 mg infusie

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

De gereconstitueerde oplossing voor infusie is helder en kleurloos tot zeer lichtgeel.

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

SA Grünenthal NV  
Lenneke Marelaan 8  
1932 St-Stevens-Woluwe  
België

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

BE260154

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 februari 2004

Datum van hernieuwing van de vergunning: 1 april 2011

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

03/2026

