

## Gerenvoieerde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 1

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol 20 mg PCH, maagsapresistente capsules, hard  
Esomeprazol 40 mg PCH, maagsapresistente capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 20 mg esomeprazol (als esomeprazolmagnesiumdihydraat).

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 40 mg esomeprazol (als esomeprazolmagnesiumdihydraat).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

	20 mg harde maagsapresistente capsules	40 mg harde maagsapresistente capsules
sucrose	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

20 mg: De twee helften van de capsules zijn lichtroze van kleur. De capsules bevatten witte tot nagenoeg witte granules. Capsule maat: no. 3.

40 mg: De twee helften van de capsule zijn nagenoeg roze van kleur. De capsules bevatten witte tot nagenoeg witte granules. Capsule maat: no. 1.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol PCH capsules zijn geïndiceerd bij volwassenen voor:

#### Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- onderhoudsbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter voorkoming van recidieven
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

## Gerenvooiderde versie

ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 2

### Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica en

- ter genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni en
- 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.

Esomeprazol PCH capsules zijn geïndiceerd bij jongeren vanaf 12 jaar oud voor:

### Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

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

### Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni in combinatie met antibiotica

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

### Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.  
Er wordt een 4-weekse vervolgetherapie aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis dan niet genezen is of voor patiënten die nog aanhoudende klachten hebben.
- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven bij patiënten die reeds genezen zijn  
Eenmaal daags 20 mg.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)  
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. Er kan zo nodig ('on demand') eenmaal daags 20 mg worden ingenomen. Bij patiënten die met NSAID's worden behandeld en een risico hebben op het ontwikkelen van gastrische en duodenale ulcera, wordt het zo nodig ('on demand') gebruik voor

## Gerenvooidere versie

ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 3

het onder controle houden van de symptomen niet aanbevolen.

### **Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica en**

- ter genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni en
- ter preventie van recidieven van met *Helicobacter pylori* geassocieerde peptische ulcera.  
Tweemaal daags gedurende 7 dagen: 1 capsule Esomeprazol 20 mg PCH plus 1 g 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 Esomeprazol 40 mg PCH. 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.

### *Speciale populaties*

#### **Patiënten met nierinsufficiëntie**

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

#### **Patiënten met leverinsufficiëntie**

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

#### **Ouderen**

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

## Gerenvoieerde versie

ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 4

### Pediatische populatie

#### Jongvolwassenen vanaf twaalf jaar

##### **Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)**

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.  
Er wordt een 4-weekse vervolghtherapie aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis dan niet genezen is of voor patiënten die nog aanhoudende klachten hebben.
- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven bij patiënten die reeds genezen zijn  
Eenmaal daags 20 mg.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)  
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.

##### **Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni**

Bij het selecteren van de juiste combinatiebehandeling moet aandacht gegeven worden aan de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen), en het juiste gebruik van antibacteriële middelen. De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een specialist.

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
30-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol 20 mg PCH, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
>40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol 20 mg PCH, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

##### **Kinderen jonger dan twaalf jaar**

Esomeprazol PCH dient vanwege de beperkte ervaring niet bij kinderen onder de twaalf jaar te worden toegepast.

##### **Wijze van gebruik**

De tabletten moeten heel worden ingenomen met (leiding)water. De tabletten moeten niet worden gekauwd of fijngemalen.

Voor patiënten met slikproblemen kunnen de tabletten ook gedispergeerd worden in een halfvol glas niet-koolzuurhoudend (leiding)water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating rondom de korrels kan worden opgelost. Roer de tabletten totdat deze

## Gerenvoieerde versie

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

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 niet-koolzuurhoudend (leiding)water, worden toegediend via een maagsonde. Om verstopping van de sondes te voorkomen, worden maagsondes met minimaal 16 Charrière (CH  $\geq$ 16) aanbevolen (zie rubriek 6.6).

Eet de droogmiddelcapsule, die in de containerverpakking zit, niet op.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Esomeprazol mag niet tegelijk met nelfinavir worden gegeven (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

#### Lange termijn behandeling

Patiënten op onderhoudsbehandeling met Esomeprazol PCH (met name langer dan 1 jaar) moeten met enige regelmaat worden gecontroleerd.

#### On demand gebruik

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.

#### Helicobacter pylori eradicaatie

Wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori* moet men met mogelijke interacties met alle drie de werkzame bestanddelen van de triple-therapie rekening houden. Claritromycine is een krachtige remmer van CYP3A4 en derhalve moet men rekening houden met de contra-indicaties en interacties van claritromycine, wanneer de triple-therapie wordt toegepast bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals cisapride.

#### Gastro-intestinale infecties

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

## Gerenvooiderde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 6

#### Absorptie van vitamine B12

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 gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar behandeld werden met een protonpompremmer zoals esomeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer. Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

#### Risico op fracturen

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatoire studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

#### 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 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.

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 omeprazol (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.

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor 'zo nodig' ('on demand') behandeling, moeten de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen, ten gevolge van fluctuerende plasmaconcentraties van esomeprazol, in beschouwing worden genomen (zie rubriek 4.5).

## Gerenvoieerde versie

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

#### **1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

### Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met Esomeprazol PCH ten minste 5 dagen vóór 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.

### *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 Esomeprazol PCH stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

### *Bijzondere informatie met betrekking tot enkele bestanddelen*

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

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

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

### Onderzoek naar interacties tussen esomeprazol en andere geneesmiddelen

#### *Proteaseremmers*

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 atazanavirblootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub>). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavirblootstelling. 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)

## Gerenvooidere versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 8

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 met nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige behandeling met omeprazol (40 mg eenmaal daags). Behandeling met omeprazol 20 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan darunavir (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).

#### *Methotrexaat*

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

#### *Tacrolimus*

Er is melding gemaakt van verhoogde tacrolimus serumspiegels bij gelijktijdig gebruik van esomeprazol. Een verhoogde controle van de concentraties van tacrolimus, alsook van de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus zal indien nodig moeten worden aangepast.

#### *Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie*

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een 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. Gelijktijdig gebruik met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine kan bij gezonde vrijwilligers leiden tot een biologische beschikbaarheid van 10% (tot 30% bij 2 van de 10 deelnemers). Digoxine toxiciteit is zelden voorgekomen. Men moet echter voorzichtig zijn wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven aan ouderen. Therapeutische geneesmiddelcontrole van digoxine moet dan worden gedaan.

#### *Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd 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 gemetaboliseerd, 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.



## Gerenvoieerde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 9

#### *Diazepam*

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol leidde tot een afname van 45% van de diazepamklaring door CYP2C19.

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol 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.

#### *Voriconazol*

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogde de  $C_{max}$  en  $AUC_T$  van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

#### *Cilostazol*

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een cross-overstudie toegediend aan gezonde personen in doses van 40 mg, verhoogde de  $C_{max}$  en  $AUC$  van cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en van een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Cisapride*

Bij gezonde vrijwilligers veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve ( $AUC$ ) van cisapride van 32% en een verlenging van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie ook rubriek 4.4).

#### *Warfarine*

In een klinische studie liet gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en warfarine zien dat de coagulatietijden binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, sinds het op de markt is, werden enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten, nauwlettend te volgen.

#### *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%.

## Gerenvooidere versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 10

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. Echter de maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was hetzelfde in beide groepen.

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 klinisch relevante interactie

##### *Amoxicilline en kinidine*

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

##### *Naproxen of rofecoxib*

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

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

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

Esomeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en het CYP3A4-remmende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 remmen, kan leiden tot meer dan een verdubbeling van de esomeprazol blootstelling. Het CYP2C19- en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC<sub>T</sub> van esomeprazol 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.

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot een daling van de concentratie esomeprazol in het serum door versnelling van het metabolisme van esomeprazol.

##### *Pediatrische patiënten*

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

## Gerenvoieerde versie

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

### **Zwangerschap**

Er zijn onvoldoende klinische gegevens tijdens de zwangerschap met Esomeprazol PCH. 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 aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen de 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 met betrekking tot de reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### **Borstvoeding**

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazol dient niet te worden gebruikt gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

### **Vruchtbaarheid**

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, hadden geen gevolgen voor wat betreft vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn bijwerkingen gemeld zoals duizeligheid (soms) en visusstoornis (zelden) (zie rubriek 4.8). Indien dit invloed heeft op de patiënt, moet rijden en gebruik van machines vermeden worden.

## **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 uit het gebruik sinds het op de markt is). Bovendien is het veiligheidsprofiel gelijk voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Geen dosis gerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

### Bijwerkingentabel

**Gerenvooide versie**

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS****Datum : 11 mei 2022****1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken****Bladzijde : 12**

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie:

- *Zeer vaak* ( $\geq 1/10$ )
- *Vaak* ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- *Soms* ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ )
- *Zelden* ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- *Zeer zelden* ( $< 1/10.000$ )
- *Niet bekend* (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

<b>Orgaansysteemklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Zelden	leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	agranulocytose, pancytopenie
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>	Zelden	overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	Soms	perifeer oedeem
	Zelden	hyponatriëmie
	Onbekend	hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen voor gebruik); ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie; hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie
<b>Psychische stoornissen</b>	Soms	slapeloosheid
	Zelden	onrust, verwardheid, depressie
	Zeer zelden	agressie, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Vaak	hoofdpijn
	Soms	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	smaakstoornis
<b>Oogaandoeningen</b>	Soms	visusstoornis
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	Soms	vertigo
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	Zelden	bronchospasmen
<b>Maagdarmstelsel-aandoeningen</b>	Vaak	abdominale pijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
	Soms	droge mond

## Gerenvooidere versie

<b>ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard</b>		
<b>MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS</b>	<b>Datum</b>	<b>: 11 mei 2022</b>
<b>1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken</b>	<b>Bladzijde</b>	<b>: 13</b>

	Zelden	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
	Niet bekend	microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	Soms	toename in leverenzymen
	Zelden	hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een reeds bestaande leverziekte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Soms	dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	Zelden	alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	Niet bekend	subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>	Soms	heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)
	Zelden	gewrichtspijn, myalgie
	Zeer zelden	spierzwakte
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	Zeer zelden	interstitiële nefritis; bij enkele patiënten is gelijktijdig nierfalen gerapporteerd
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	Zeer zelden	gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Zelden	malaise, toegenomen transpiratie

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

## 4.9 Overdosering

Er is tot op heden 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

## Gerenvooiderde versie

ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard

### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 14

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, 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

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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- ATPase (de zuurpomp) wordt geremd. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

### Farmacodynamische effecten

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 respectievelijk 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.

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, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een endoscopisch vastgesteld bloedend peptisch ulcus gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%) gerandomiseerd naar esomeprazol oplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389). Na endoscopische hemostase kregen patiënten 80 mg esomeprazol als

## Gerenvooiderde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 15

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 placebogroep. 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.

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 aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Bij zowel kinderen als volwassenen op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal ECL cellen (enterochromaffine-achtige cellen) gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

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 risicotename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Klinische werkzaamheid

In twee direct vergelijkende studies met ranitidine is aangetoond dat esomeprazol een beter effect heeft op de genezing van gastrische ulcera bij patiënten die NSAID's, inclusief COX-2 selectieve NSAID's, gebruikten.

In twee placebogecontroleerde studies is aangetoond dat esomeprazol 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.

#### **Kinderen**

In een studie bij kinderen met GORZ (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

## Gerenvoieerde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 16

### Absorptie

Esomeprazol is zuurlabel 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%.

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.

### Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume tijdens 'steady-state' is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

### Biotransformatie

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.

### Eliminatie

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. 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.

### Lineariteit/non lineariteit

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.

### Speciale patiëntenpopulaties



## Gerenvooiderde versie

### ESOMEPRAZOL 20 MG PCH ESOMEPRAZOL 40 MG PCH maagsapresistente capsules, hard

#### MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS

Datum : 11 mei 2022

#### 1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken

Bladzijde : 17

#### *Slechte metaboliseerders*

Ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen vindt het metabolisme van esomeprazol vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19 enzym ('extensive metabolisers'). De gemiddelde piek-plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen.

Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

#### *Geslacht*

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.

#### *Leverinsufficiëntie*

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 oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijd-curve 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.

#### *Nierinsufficiëntie*

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.

#### *Ouderen*

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

#### **Pediatrische patiënten**

##### *Jongvolwassenen 12-18 jaar:*

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de totale blootstelling (AUC) en de tijd tot maximale plasmaconcentratie ( $t_{max}$ ) bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide esomeprazoldoseringen.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor de mens gebaseerd op conventionele studies met betrekking tot veiligheid, farmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit,

## Gerenvoieerde versie

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

#### **1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 18**

carcinogeen potentieel, toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling. Bijwerkingen die niet waargenomen zijn in klinische studies, maar wel bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor klinisch gebruik waren als volgt:

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 bij de rat waargenomen.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Granules in de capsule:

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)

Povidon K30

Natriumlaurylsulfaat

Poly(vinylalcohol)

Titaandioxide (E171)

Macrogol 6000

Macrogol 3000

Talk (E553b)

Zwaar magnesiumcarbonaat

Polysorbaat 80 (E433)

Methacrylzuur – ethylacrylaatcopolymeer (1:1) dispersie 30 procent

#### Capsulewand:

Gelatine

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking/HDPE container: 2 jaar.

HDPE tablettencontainer: na eerste opening moet het geneesmiddel binnen 6 maanden gebruikt worden.

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

## Gerenvooide versie

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

### **MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

#### **1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 19**

*Blisterverpakking bestaande uit OPA/Alu/PE + DES film/aluminiumfolie:*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

*Blisterverpakking bestaande uit OPA/Alu/PVC/aluminiumfolie*

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

*HDPE tablettencontainer:*

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Esomeprazol PCH is verpakt in:

Blisterverpakkingen bestaande uit koud gevormde OPA/Alu/PE + DES film/aluminiumfolie à 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 harde maagsapresistente capsules in een doosje en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) maagsapresistente capsules.

Blisterverpakkingen bestaande uit OPA/Alu/PVC/aluminiumfolie à 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 harde maagsapresistente capsules in een doosje en in eenheidsafleververpakkingen à 50 (50x1) maagsapresistente capsules.

HDPE tablettencontainer, PP dop met droogmiddel: 98 en 100 harde maagsapresistente capsules en een droogmiddelcapsule, in een doosje. Eet de droogmiddelcapsule, die in de tablettencontainer zit, niet op.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

*Toediening via een maagsonde (maagsondes met minimaal 16 Charrière (CH ≥ 16) worden aanbevolen)*

1. Open de capsule en breng de granules over in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht. Voor sommige sondes is het nodig in 50 ml water te dispergeren om te voorkomen dat de granules gaan samenklonteren in de sonde.
2. De spuit onmiddellijk schudden om de granules gelijkmatig in de suspensie te dispergeren.

**Gerenvooider versie**

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 20**

3. Houd de spuit met de punt naar boven en check of de granules 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**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

**8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 107196, Esomeprazol 20 mg PCH, maagsapresistente capsules, hard  
RVG 107201, Esomeprazol 20 mg PCH, maagsapresistente capsules, hard

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 oktober 2010  
Datum van laatste hernieuwing: 25 oktober 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 6.6: 6 augustus 2022.

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG  
(<https://www.cbg-meb.nl/>)

**Gerenvoieerde versie**

**ESOMEPRAZOL 20 MG PCH  
ESOMEPRAZOL 40 MG PCH  
maagsapresistente capsules, hard**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 11 mei 2022**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 21**

0522.24v.LD