

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Cipla 10 mg, maagsapersistent granulaat voor suspensie voor oraal gebruik in sachet

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat esomeprazolmagnesium-dihydraat, overeenkomend met 10 mg esomeprazol.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Elk sachet bevat 7,46 mg sucrose en 3,0 g glucose

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapersistent granulaat voor suspensie voor oraal gebruik in sachet.

Fijn geel poeder, bestaande uit wit tot lichtbruin esomeprazolgranulaat en lichtgeel, inactief granulaat.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol Cipla suspensie voor oraal gebruik is primair geïndiceerd voor:

#### Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

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

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

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

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

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

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

#### Esomeprazol Cipla is geïndiceerd bij adolescenten vanaf 12 jaar voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakt ulcus duodeni in combinatie met antibiotica.

#### Kinderen van 1-11 jaar

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

- Behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

#### Kinderen ouder dan 4 jaar

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakt ulcus duodeni in combinatie met antibiotica.

Esomeprazol Cipla suspensie voor oraal gebruik kan ook worden gebruikt voor patiënten die moeite hebben met het slikken van gedispergeerde Esomeprazol maagsapresistente tabletten.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

### Dosering

#### Volwassenen

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.

Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolgetherapie aangeraden.

- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven

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. Zo nodig ('on demand') kan 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 'on demand'-gebruik voor het onder controle houden van de symptomen niet aangeraden.

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

- Genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni
- Preventie van recidieven van met *Helicobacter pylori* geassocieerde peptische ulcera

Tweemaal daags gedurende 7 dagen: 20 mg esomeprazol met 1 g amoxicilline en 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 aangeraden startdosering is tweemaal daags 40 mg esomeprazol. 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.

*Pediatrie patiënten*

*Jongvolwassenen vanaf 12 jaar*

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.

Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolgetherapie aangeraden.

- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven bij patiënten met genezen oesofagitis

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* veroorzaakt 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 geadviseerde dosering is:

Gewicht	Dosering
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: esomeprazol 20 mg, 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, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

*Kinderen van 1-11 jaar met een lichaamsgewicht  $\geq 10$  kg*

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- *Behandeling van endoscopisch vastgestelde erosieve refluxoesofagitis*
- Lichaamsgewicht  $\geq 10$  - < 20 kg: 10 mg, eenmaal daags gedurende 8 weken.
- Lichaamsgewicht  $\geq 20$  kg: 10 mg of 20 mg, eenmaal daags gedurende 8 weken
- *Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*
- 10 mg, eenmaal daags, tot 8 weken

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

*Kinderen ouder dan 4 jaar*

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakt 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 geadviseerde dosering is:

Gewicht	Dosering
< 30 kg	Combinatie met twee antibiotica: esomeprazol 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: esomeprazol 20 mg, 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, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

*Kinderen jonger dan 1 jaar*

De ervaring van behandeling met esomeprazol bij kinderen < 1 jaar is beperkt en de behandeling wordt daarom niet aangeraden (zie rubriek 5.1).

## Speciale populaties

### Nierinsufficiëntie

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

### Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie is aanpassing van de dosering niet nodig. Bij patiënten  $\geq 12$  jaar met ernstige leverinsufficiëntie dient een maximale dosering van 20 mg esomeprazol niet overschreden te worden. Bij kinderen van 1-11 jaar met ernstige leverinsufficiëntie dient een maximale dosering van 10 mg niet overschreden te worden (zie rubriek 5.2).

### Ouderen

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

### Wijze van toediening

Voor een dosis van 10 mg: Leeg de inhoud van een 10 mg sachet in een glas gevuld met 15 ml water. Voor een dosis van 20 mg: Leeg de inhoud van twee 10 mg sachets in een glas gevuld met 30 ml water. Gebruik geen water met koolzuur. Roer het mengsel totdat het granulaat is gedispergeerd en laat het een paar minuten staan om in te dikken. Roer nogmaals en drink het mengsel binnen 30 minuten op. Het granulaat mag niet worden gekauwd of fijn gemalen, omdat dat de maagresistente coating beschadigt. Spoel na met 15 ml water om al het granulaat binnen te krijgen.

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

Na reconstitutie is de suspensie voor oraal gebruik een opake, lichtgeel gekleurde, viskeuze vloeistof met gesuspendeerde deeltjes.

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor een 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 bijvoorbeeld fors en onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, haematemesis of melaena) en bij een vermoed of aanwezig ulcus ventriculi, moet een maligne aandoening worden uitgesloten. Behandeling met esomeprazol kan namelijk de klachten verlichten en de diagnose mogelijk vertragen.

### Onderhoudsbehandeling

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

### Zo nodig ('on demand'-behandeling)

Patiënten die esomeprazol zo nodig ('on demand') gebruiken, moet worden aangeraden contact op te nemen met hun arts indien de aard van hun klachten verandert. 'On demand'-behandeling is niet onderzocht bij kinderen en is daarom niet aangeraden bij deze patiëntgroep.

### Eradicatie van *Helicobacter pylori*

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

### Gastro-intestinale infecties

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

### 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 ten minste 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. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het totale 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.

### 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 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 nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aangeraden. 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.

Wanneer esomeprazol als ‘on demand’-behandeling wordt voorgeschreven, moet men rekening houden met interacties met andere geneesmiddelen, omdat bij ‘on demand’-behandeling de plasmaconcentratie van esomeprazol kan fluctueren (zie rubriek 4.5).

### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's, *serious cutaneous adverse reactions*)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's), zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de klachten en symptomen van de ernstige huidreacties EM/SJS/TEN/DRESS. Zij dienen direct medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij klachten of symptomen zien die kunnen wijzen op deze reacties.

Het gebruik van esomeprazol dient direct gestopt te worden bij klachten en symptomen van ernstige huidreacties. Aanvullende medische zorg / nauwkeurige controle dient waar nodig te worden gegeven.

Herprovocatie dient niet te 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 vijf 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.

### Sucrose en glucose

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

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

### Effect 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 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 CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavirblootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$ ). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavirblootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de atazanavirblootstelling in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir eenmaal daags zonder 20 mg omeprazol 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 waren verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aangeraden (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 toediening met omeprazol (40 mg eenmaal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan darunavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 20 mg esomeprazol eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 40 mg omeprazol 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. Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien proefpersonen). Digoxinetoxiciteit is zelden gemeld. Echter, voorzichtigheid is geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. Therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

#### *Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19*



Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc., de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen. Een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Hiermee moet met name bij 'on demand'-behandeling rekening worden gehouden.

#### Diazepam

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

#### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een verhoging van de dal-plasmaspiegels van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt.

#### Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogt 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-over-studie toegediend aan gezonde proefpersonen 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 AUC van cisapride van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaspiegels van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie rubriek 4.4).

#### Warfarine

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

#### Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde proefpersonen 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 proefpersonen 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 kortetermijnstudies waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met òf naproxen, òf rofecoxib werd bekeken, konden geen klinische relevante farmacokinetische interacties worden vastgesteld.

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

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

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en het CYP3A4-inhiberende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 inhiberen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-inhiberende voriconazol verhoogde de AUC<sub>t</sub> van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in deze gevallen. Aanpassing van de dosering dient echter wel te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven. Onderhoudsbehandeling is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar, zie rubriek 4.1).

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of 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**

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens tijdens blootgestelde zwangerschappen over esomeprazol. 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. De resultaten van dieronderzoek met esomeprazol duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft embryonale/foetale ontwikkeling. De resultaten van dieronderzoek met het racemische mengsel duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat

betreft zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling. Bij het voorschrijven van esomeprazol aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

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 bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol op pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazol mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, duiden niet op effecten wat betreft vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Er zijn bijwerkingen gemeld zoals duizeligheid (soms) en wazig zien (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 vergelijkbaar voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

#### Bijwerkingen in tabel

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinische onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: zeer vaak (> 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>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie; trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose; pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.

Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
	Zelden	Agitatie; verwardheid; depressie
	Zeer zelden	Agressie; hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid; paresthesie; somnolentie
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Zelden	Wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn; constipatie; diarree; flatulentie; misselijkheid/braken, fundusklierpoliepen (benigne)
	Soms	Droge mond
	Zelden	Stomatitis; maag-darmstelselcandidiasis
	Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Verhoogde leverenzymen
	Zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	Leverfalen; encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis; pruritus; huiduitslag; urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme; Stevens-Johnsonsyndroom; toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Gewrichtspijn; myalgie
	Zeer zelden	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Interstitiële nefritis; bij enkele patiënten is gelijktijdig nierfalen gerapporteerd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen zweten

#### 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 een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen, beschreven bij een opzettelijke overdosering met 280 mg esomeprazol, waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol verliepen zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-

eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, is de behandeling van overdosering ondersteunend en symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, protonpompremmers, ATC-code: A02BC05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek gericht 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) remt. 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 pentagastrine-stimulatie 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 mg en 40 mg esomeprazol werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 resp. 17 van de 24 uur boven de 4 gehouden bij patiënten met symptomatische refluxziekte (GORZ). 20 mg esomeprazol houdt bij respectievelijk 76%, 54% en 24% van de patiënten gedurende minimaal 8, 12 en 16 van de 24 uur de pH boven de 4. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol zijn 97%, 92% en 56%.

Gebruikmakend 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 refluxoesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.

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 gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens onderhoudsbehandeling met maagzuurremmende geneesmiddelen 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 maag-darmkanaal. Behandeling met

protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals door *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook door *Clostridium difficile*.

### Pediatrische patiënten

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

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

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

Lichaamsgewicht ≥ 20 kg: eenmaal daags behandeld met esomeprazol 10 mg of 20 mg.

Bij deze patiënten werd endoscopisch vastgesteld of er sprake was van erosieve oesofagitis of niet. Bij de uitgangssituatie hadden 53 patiënten erosieve oesofagitis. Van de 45 patiënten die het onderzoek vervolgden was bij 42 (93,3%) patiënten de erosieve oesofagitis genezen (88,9%) of verbeterd (4,4%) na 8 weken behandeling.

#### *Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen 0-11 maanden*

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

In een placebogecontroleerde studie (52 patiënten jonger dan 1 maand oud) werden werkzaamheid en veiligheid geëvalueerd bij patiënten met symptomen van GORZ. Esomeprazol 0,5 mg/kg werd eenmaal daags gedurende minimaal 10 dagen gegeven. Er was geen significant verschil tussen esomeprazol en placebo met betrekking tot het primaire eindpunt, verandering in het aantal voorvallen van GORZ-symptomen ten opzichte van baseline.

Resultaten van de pediatrische studies lieten verder zien dat 0,5 mg/kg en 1,0 mg/kg esomeprazol bij kinderen van respectievelijk < 1 maand oud en 1–11 maanden oud, het gemiddelde percentage tijd met intra-oesofageale pH < 4 verminderde.

Het veiligheidsprofiel leek vergelijkbaar te zijn met dat van volwassenen.

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**

### Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granulaat met maagsapresistente coating. In-vivoconversie 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 zogenoemde 'extensive metabolisers'.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd 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 zijn het gevolg van de afname van het 'first pass'-metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

### Speciale patiëntenpopulaties

#### *'Poor metabolisers' / trage metaboliseerders*

Ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de populatie mist een functioneel CYP2C19-enzym, de zogenoemde 'poor metabolisers' of trage metaboliseerders. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19-enzym. De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

#### *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 een lichte tot matige leverfunctiestoornis kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een eenmaal daagse dosering.

### 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

#### *Adolescenten 12-18 jaar*

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol waren de AUC en  $T_{max}$  bij 12- tot 18-jarigen vergelijkbaar met die bij volwassenen voor beide doseringen.

#### *Kinderen 1-11 jaar:*

Bij herhaalde toediening van 10 mg esomeprazol was de AUC vergelijkbaar in het bereik van 1- tot 11-jarigen. De AUC was ook vergelijkbaar met de waargenomen blootstelling bij een dosis 20 mg bij adolescenten en volwassenen. Bij herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol was de AUC bij 6-11-jarigen hoger in vergelijking met dezelfde dosering bij adolescenten en volwassenen.

## **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. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel (omeprazol) hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen. Na toediening tot 3 maanden van esomeprazol bij jonge ratten en honden, zijn er geen nieuwe of onverwachte toxiciteitgegevens waargenomen, in vergelijking met volwassen dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### esomeprazolgranulaat



Glycerolmonostearaat (E471),  
Hypromellose, type 2910 (E464),  
Magnesiumstearaat (E470b),  
Copolymeer van methacrylzuur-ethylacrylaat (1:1), 30 procent dispersie (polysorbaat 80 en natriumlaurylsulfaat),  
Polysorbaat 80 (E433),  
Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel),  
Talk (E553b),  
Tri-ethylcitraat (E1505).

#### Hulpstoffengranulaat

Citroenzuur, watervrij (E330),  
Glucose,  
Crospovidon (E1202),  
Geel ijzeroxide (E172),  
Hydroxypropylcellulose (silica) (E463),  
Xanthaangom (E415).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Gebruiken binnen 30 minuten na reconstitutie

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

Bewaren beneden 30 °C.

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

Doos met 28 sachets. Elk sachet bevat 3,2 gram.

Sachets (met granulaat): gelamineerd, bestaande uit vier lagen: polyethyleentereftalaat (PET), lagedichtheid-polyethyleen (LDPE), aluminium, lagedichtheid-polyethyleen (LDPE).

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

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

#### Voor patiënten met een neus- of maagsonde:

1. Voor een dosis van 10 mg, leeg de inhoud van een 10 mg sachet in 15 ml water.
2. Voor een dosis van 20 mg, leeg de inhoud van twee 10 mg sachets in 30 ml water.
3. Roer.
4. Na reconstitutie is de suspensie voor oraal gebruik een opake, lichtgeel gekleurde, viskeuze vloeistof met gesuspendeerde deeltjes.
5. Laat het mengsel een paar minuten staan om in te dikken.
6. Roer opnieuw.
7. Zuig het mengsel op in een injectiespuit.
8. Injecteer door de sonde, charrière 6 of hoger, in de maag binnen 30 minuten na reconstitutie.

9. Vul de injectiespuit opnieuw met 15 ml water voor een dosis van 10 mg en met 30 ml voor een dosis van 20 mg.
10. Schud de injectiespuit en spoel de in de sonde achtergebleven oplossing in de maag.

Elk restant van de suspensie die niet wordt gebruikt dient weggegooid te worden.

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

Cipla Europe NV  
De Keyserlei 58-60, Box 19  
2018 Antwerpen  
België

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

RVG 129167

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 augustus 2023

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