

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol LLC 20 mg maagsapresistente tabletten

Esomeprazol LLC 40 mg maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet van 20 mg bevat Esomeprazol magnesiumtrihydraat overeenkomend met 20 mg esomeprazol.

Elke maagsapresistente tablet van 40 mg bevat esomeprazol magnesiumtrihydraat overeenkomend met 40 mg esomeprazol.

#### Hulpstoffen met bekend effect

20 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat maximaal 14 mg sucrose en 55 mg lactose.

40 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat maximaal 28 mg sucrose en 111 mg lactose.

Zie rubriek 6.1 voor de volledige lijst van hulpstoffen.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagresistente tablet.

Esomeprazol LLC 20 mg: lichtroze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 14x7 mm, met "E2" in reliëf aan één kant.

Esomeprazol LLC 40 mg: roze, ovale, biconvexe filmomhulde tabletten van ongeveer 16x8 mm, aan één kant bedrukt met "E4".

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol LLC tabletten zijn geïndiceerd bij volwassenen voor:

- Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)
  - Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
  - Langetermijnbehandeling van patiënten met genezen slokdarmontsteking om terugval te voorkomen
  - Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)
- In combinatie met geschikte antibacteriële therapeutische behandelingen voor de uitroeiing van *Helicobacter pylori* en
  - Genezing van *Helicobacter pylori*-geassocieerd duodenaal ulcus en
  - Preventie van terugval van peptische ulcera bij patiënten met *Helicobacter pylori*-geassocieerde ulcera
- Patiënten die een voortgezette NSAID-therapie nodig hebben
  - Genezing van maagzweren geassocieerd met NSAID-therapie.
  - Preventie van maag- en duodenale zweren geassocieerd met NSAID-therapie bij risicopatiënten.
- Langdurige behandeling na i.v. geïnduceerde preventie van herbloeding van peptische zweren.
- Behandeling van het Zollinger Ellison-syndroom

#### Adolescenten vanaf 12 jaar:

- Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)
  - Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
  - Langetermijnbehandeling van patiënten met genezen slokdarmontsteking om terugval te voorkomen
  - Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)
- In combinatie met antibiotica bij de behandeling van ulcus duodeni veroorzaakt door *Helicobacter pylori*

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

### Dosering

#### *Volwassenen:*

- Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD):
  - *behandeling van erosieve refluxoesofagitis*: 40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken. Een extra behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de slokdarmontsteking niet is genezen of die aanhoudende symptomen hebben.
  - *langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis om recidief te voorkomen*: 20 mg eenmaal daags.
  - *symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)*: 20 mg eenmaal daags bij patiënten zonder oesofagitis.  
Als de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder worden onderzocht. Zodra de symptomen zijn verdwenen, kan verdere symtroomcontrole worden bereikt met eenmaal daags 20 mg.  
Een behandeling op verzoek waarbij eenmaal daags 20 mg wordt ingenomen, wanneer nodig, kan worden gebruikt. Bij met NSAID's behandelde patiënten die risico lopen op het ontwikkelen van maag- en duodenale ulcera, wordt latere symptoombestrijding met een on-demand regime niet aanbevolen.
- In combinatie met geschikte antibacteriële therapeutische behandelingen voor de uitroeiing van *Helicobacter pylori* en:
  - *genezing van Helicobacter pylori-geassocieerd duodenaal ulcus en*
  - *preventie van terugval van peptische zweren bij patiënten met Helicobacter pylori-geassocieerde zweren*: 20 mg Esomeprazol LLC met 1 g amoxicilline en 500 mg claritromycine, alles tweemaal daags gedurende 7 dagen.
- Patiënten die een voortgezette NSAID-therapie nodig hebben:
  - *genezing van maagzweren geassocieerd met NSAID-therapie*: de gebruikelijke dosis is 20 mg eenmaal daags. De behandelingsduur is 4-8 weken.
  - *preventie van maag- en duodenale zweren geassocieerd met NSAID-therapie bij risicopatiënten*: 20 mg eenmaal daags.
- Langdurige behandeling na i.v. geïnduceerde preventie van herbloeding van peptische zweren: 40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken na i.v. geïnduceerde preventie van herbloeding van maagzweren.
- Behandeling van het Zollinger Ellison-syndroom:  
De aanbevolen aanvangsdosering is 40 mg tweemaal daags. De dosering moet daarna individueel worden aangepast en de behandeling moet worden voortgezet zo lang als klinisch geïndiceerd is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens kunnen de meeste patiënten onder controle worden gehouden met doses tussen 80 en 160 mg esomeprazol per dag. Bij doses boven 80 mg per dag moet de dosis worden verdeeld en tweemaal daags worden gegeven.

#### *Pediatrische patiënten*

#### Jongeren vanaf 12 jaar

- Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)
  - *behandeling van erosieve refluxoesofagitis*: 40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken. Een extra behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de slokdarmontsteking niet is genezen of die aanhoudende symptomen hebben.
  - *langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis om recidief te voorkomen*: 20 mg eenmaal daags.
  - *symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)* 20 mg eenmaal daags bij patiënten zonder oesofagitis. Als de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder worden onderzocht. Zodra de symptomen zijn verdwenen, kan verdere symptoomcontrole worden bereikt met eenmaal daags 20 mg.
- Behandeling van ulcus duodeni veroorzaakt door *Helicobacter pylori*  
Bij het kiezen van een geschikte combinatietherapie moet rekening worden gehouden met officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, de duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële middelen. De behandeling moet worden begeleid door een specialist.

De posologieaanbeveling is:

| Gewicht  | Positie                                                                                                                                                                            |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30-40 kg | Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol LLC 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden samen tweemaal daags toegediend gedurende één week. |
| > 40 kg  | Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol LLC 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg worden samen tweemaal daags toegediend gedurende één week.                       |

*Speciale populatie:*

Nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie. Wegens beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie moeten dergelijke patiënten met voorzichtigheid worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis. Voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis mag de maximale dosis van 20 mg esomeprazol niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel met vloeistof worden doorgeslikt. De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden.

Voor patiënten die moeite hebben met slikken kunnen de tabletten ook gedispergeerd worden in een half glas water zonder koolzuur. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt omdat de enterische coating dan kan oplossen. Roer tot de tabletten uiteenvallen en drink de vloeistof met de pellets onmiddellijk of binnen 30 minuten op. Spoel het glas halfvol met water en drink op. De pellets mogen niet gekauwd of geplet worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de tabletten gedispergeerd worden in water zonder koolzuurgas en toegediend worden via een maagslang. Het is belangrijk dat de geschiktheid van de gekozen spuit en tube zorgvuldig worden getest. Voor instructies over de bereiding en toediening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.6.

**4.3 Contra-indicaties**

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

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

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In aanwezigheid van alarmsymptomen (bijv. aanzienlijk onbedoeld gewichtsverlies, terugkerend braken, dysfagie, hematemesis of melaena) en wanneer maagzweer wordt vermoed of aanwezig is, moet maligniteit worden uitgesloten, aangezien behandeling met Esomeprazol LLC de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

##### Langdurig gebruik

Patiënten die langdurig worden behandeld (vooral degenen die langer dan een jaar worden behandeld) moeten regelmatig onder toezicht worden gehouden.

##### Behandeling op aanvraag

Patiënten die op verzoek worden behandeld, moeten worden geïnstrueerd om contact op te nemen met hun arts als hun symptomen van aard veranderen.

##### *Helicobacter pylori*-uitroeiing

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor de uitroeiing van *Helicobacter pylori* moet rekening worden gehouden met mogelijke interacties tussen geneesmiddelen voor alle componenten van de drievoudige therapie. Claritromycine is een krachtige remmer van CYP3A4 en daarom moeten contra-indicaties en interacties voor claritromycine worden overwogen wanneer de drievoudige therapie wordt gebruikt bij patiënten die gelijktijdig andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

##### Maagdarminfecties

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals Salmonella en Campylobacter (zie rubriek 5.1).

##### Absorptie van vitamine B12

Esomeprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet overwogen worden bij patiënten met verminderde lichaamsvoorraden of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie bij langdurige therapie.

##### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die gedurende ten minste drie maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol. Ernstige verschijnselen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesium suppletie en het staken van de PPI.

Bij patiënten van wie verwacht wordt dat ze langdurig behandeld zullen worden of die PPI's gebruiken in combinatie met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen zorgverleners te overwegen de magnesiumspiegels te meten voordat de PPI-behandeling wordt gestart en regelmatig tijdens de behandeling.

##### Risico op breuk

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik in hoge doseringen en gedurende lange perioden (>1 jaar), het risico op heup-, pols- en wervelfracturen licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Waarnemingsstudies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze toename kan het gevolg zijn van andere risicofactoren.

Patiënten die risico lopen op osteoporose moeten zorg krijgen volgens de huidige klinische richtlijnen en ze moeten voldoende vitamine D en calcium binnenkrijgen.

#### Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden in verband gebracht met zeer zelden voorkomende gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, met name op aan de zon blootgestelde plaatsen van de huid, en indien deze gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp te zoeken en dient de zorgverlener te overwegen om esomeprazol te stoppen. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE met andere protonpompremmers verhogen.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt afgeraden (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwgezet klinisch toezicht aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg mag niet worden overschreden.

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

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor behandeling op afroep moet rekening worden gehouden met de implicaties van interacties met andere geneesmiddelen als gevolg van fluctuerende plasmaconcentraties van esomeprazol. Zie rubriek 4.5.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's)

Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's) zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen te worden gewezen op de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk hun arts te raadplegen wanneer kenmerkende tekenen of symptomen optreden. Het gebruik van esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg/ nauwlettende controle te worden geboden. Bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS mag geen hernieuwde blootstelling plaatsvinden.

#### Sucrose en lactose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet innemen.

#### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, en is dus in wezen 'natriumvrij'.

#### Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde Chromogranine A (CgA) spiegel kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met esomeprazol ten minste 5 dagen voor de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de CgA- en gastrinespiegels na de eerste meting niet tot het referentiebereik zijn teruggekeerd, moeten de metingen 14 dagen na het staken van de behandeling met protonpompremmers worden herhaald.

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

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

#### *Proteaseremmers*

Er is gemeld dat omeprazol een wisselwerking heeft met sommige proteaseremmers. Het klinische belang en de mechanismen achter deze gerapporteerde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoogde pH in de maag tijdens de behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen zijn via remming van CYP 2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gemeld bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt afgeraden. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een aanzienlijke verlaging van de blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% verlaging van AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub>). Het verhogen van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een afname van ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir in vergelijking met de blootstelling die werd waargenomen met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verlaagde de gemiddelde AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> van nelfinavir met 36-39% en de gemiddelde AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub> van de farmacologisch actieve metaboliet M8 werd verlaagd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir afgeraden (zie rubriek 4.4) en is gelijktijdige toediening van esomeprazol en nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (met gelijktijdig 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 van darunavir (met gelijktijdig ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdig ritonavir). Behandeling met esomeprazol 20 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling van amprenavir (met en zonder gelijktijdig ritonavir). Behandeling met omeprazol 40 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling van lopinavir (met gelijktijdig ritonavir).

#### *Methotrexaat*

Wanneer esomeprazol samen met PPI's wordt gegeven, is bij sommige patiënten een stijging van de methotrexaatspiegel gemeld. Bij toediening van hoge doses methotrexaat kan een tijdelijke stopzetting van esomeprazol overwogen worden.

#### *Tacrolimus*

Er is gemeld dat gelijktijdige toediening van esomeprazol de serumspiegels van tacrolimus verhoogt. Een versterkte controle van de tacrolimusconcentraties en de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd en de dosering van tacrolimus moet indien nodig worden aangepast.

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

Maagzuuronderdrukking tijdens de behandeling met esomeprazol en andere PPI's kan de absorptie van geneesmiddelen met een maagzuurafhankelijke absorptie verlagen of verhogen. Net als bij andere geneesmiddelen die de intragastrische zuurgraad verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en erlotinib afnemen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens de behandeling met esomeprazol. 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 gerapporteerd. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer esomeprazol in hoge doses wordt gegeven aan oudere patiënten. Therapeutische medicatiebewaking van digoxine moet dan worden versterkt.

#### *Geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C19*

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym dat esomeprazol metaboliseert. Wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19,

zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne etc., kunnen de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen stijgen en kan een dosisverlaging nodig zijn. Dit moet vooral worden overwogen bij het voorschrijven van esomeprazol voor behandeling op verzoek.

#### *Diazepam*

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol resulteerde in een afname van 45% in de klaring van het CYP2C19-substraat diazepam.

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een 13% stijging van de plasmaspiegels van fenytoïne in epileptische patiënten. Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van fenytoïne te controleren wanneer de behandeling met esomeprazol wordt gestart of stopgezet.

#### *Voriconazool*

Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogde voriconazool (een CYP2C19-substraat)  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  met respectievelijk 15% en 41%.

#### *Cilostazol*

Zowel omeprazol als esomeprazol werken als remmers van CYP2C19. Omeprazol, gegeven in doses van 40 mg aan gezonde proefpersonen in een cross-overstudie, verhoogde  $C_{max}$  en  $AUC$  voor cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en een van de actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Cisapride*

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een 32% toename van de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ( $AUC$ ) en een 31% verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ), maar geen significante toename van de piekplasmaconcentraties van cisapride. Het licht verlengde QTc-interval dat werd waargenomen na toediening van cisapride alleen, werd niet verder verlengd wanneer cisapride werd gegeven in combinatie met esomeprazol (zie ook rubriek 4.4).

#### *Warfarine*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan met warfarine behandelde patiënten in een klinische studie toonde aan dat de stollingstijden binnen het aanvaarde bereik lagen. Na het in de handel brengen zijn echter enkele geïsoleerde gevallen van verhoogde INR van klinisch belang gemeld tijdens gelijktijdige behandeling. Controle wordt aanbevolen bij het starten en beëindigen van gelijktijdige behandeling met esomeprazol tijdens behandeling met warfarine of andere cumarinederivaten.

#### *Clopidogrel*

Resultaten van onderzoeken bij gezonde proefpersonen hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg laaddosis/75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg p.o. per dag), resulterend in een verlaagde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 40% en resulterend in een verlaagde maximale remming van (ADP geïnduceerde) trombocytenuitstrooming van gemiddeld 14%.

Wanneer clopidogrel samen werd gegeven met een combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg in een vaste dosis in vergelijking met clopidogrel alleen in een onderzoek bij gezonde proefpersonen, was er een verminderde blootstelling van bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel. De maximale niveaus van inhibitie van (ADP geïnduceerde) bloedplaatjesaggregatie bij deze proefpersonen waren echter hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + de gecombineerde (esomeprazol + ASA) productgroepen.

Uit zowel observationele als klinische studies zijn inconsistente gegevens gerapporteerd over de klinische implicaties van een PK/PD-interactie van esomeprazol met betrekking tot ernstige cardiovasculaire voorvallen. Uit voorzorg dient gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontraden.

*Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie*

Amoxicilline en kinidine: Van esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevante effecten heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

Naproxen of rofecoxib: Studies die de gelijktijdige toediening van esomeprazol en naproxen of rofecoxib evalueerden, identificeerden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties tijdens kortetermijnstudies.

#### 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 een CYP3A4 remmer, claritromycine (500 mg tweemaal daags), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een gecombineerde remmer van CYP2C19 en CYP 3A4 kan resulteren in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol.

De CYP2C19- en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde omeprazol AUC met 280%. In geen van deze situaties is regelmatig een dosisaanpassing van esomeprazol nodig. Dosisaanpassing moet echter worden overwogen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen en als langdurige behandeling is geïndiceerd.

*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 verlaagde serumspiegels van esomeprazol door het metabolisme van esomeprazol te verhogen.

#### Pediatrische patiënten

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

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

#### Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsuitkomsten) wijst niet op malformatieve of foeto/neonatale toxiciteit van esomeprazol. Met het racemische mengsel, omeprazol, wijzen gegevens over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen uit epidemiologische studies niet op malformatief of foetotoxisch effect. Dierstudies met esomeprazol wijzen niet op directe of indirecte schadelijke gevolgen voor de embryonale/foetale ontwikkeling. Dierstudies met het racemisch mengsel wijzen niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol wordt uitgescheiden in moedermelk. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazol mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol bij orale toediening wijzen niet op effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft een geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en wazig zien (zelden) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Patiënten die hieraan lijden, mogen niet autorijden of machines gebruiken.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel



Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid behoren tot de bijwerkingen die het vaakst zijn gemeld in klinische onderzoeken (en ook bij gebruik na het in de handel brengen). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties.

Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

#### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed in het klinische onderzoeksprogramma voor esomeprazol en na het in de handel brengen. Geen enkele bleek dosisgerelateerd te zijn. De reacties zijn geclassificeerd volgens frequentie: zeer vaak  $\geq 1/10$ ; vaak  $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ; soms  $\geq 1/1000$  tot  $<1/100$ ; zelden  $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ; zeer zelden  $<1/10.000$ ; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| <b>Systeem Orgaan Klasse</b>                        | <b>Frequentie</b> | <b>Bijwerking</b>                                                                                                                                       |
|-----------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloed-lymfestelselaandoeningen en                   | Zelden            | Leukopenie, trombocytopenie                                                                                                                             |
|                                                     | Zeer zelden       | Agranulocytose, pancytopenie                                                                                                                            |
| Immuunsysteemaandoeningen                           | Zelden            | Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock                                                                    |
| Stofwisseling voedingsstoornissen en                | Soms              | Perifeer oedeem                                                                                                                                         |
|                                                     | Zelden            | Hyponatriëmie                                                                                                                                           |
|                                                     | Niet bekend       | Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan samengaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.     |
| Psychiatrische stoornissen                          | Soms              | Slapeloosheid                                                                                                                                           |
|                                                     | Zelden            | Agitatie, verwarring, depressie                                                                                                                         |
|                                                     | Zeer zelden       | Agressie, hallucinaties                                                                                                                                 |
| Zenuwstelselaandoeningen                            | Vaak              | Hoofdpijn                                                                                                                                               |
|                                                     | Soms              | Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid                                                                                                                 |
|                                                     | Zelden            | Smaakstoornissen                                                                                                                                        |
| Oogaandoeningen                                     | Zelden            | Wazig zicht                                                                                                                                             |
| Oor- en labyrintaandoeningen                        | Soms              | Vertigo                                                                                                                                                 |
| Ademhalings-, thorax- en mediastinumaandoeningen en | Zelden            | Bronchospasme                                                                                                                                           |
| Maagdarmstelselaandoeningen                         | Vaak              | Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, maagpoliepen (goedaardig)                                                           |
|                                                     | Soms              | Droge mond                                                                                                                                              |
|                                                     | Zelden            | Stomatitis, gastro-intestinale candidiasis                                                                                                              |
|                                                     | Niet bekend       | Microscopische colitis                                                                                                                                  |
| Leverbiliaire aandoeningen                          | Soms              | Verhoogde leverenzymen                                                                                                                                  |
|                                                     | Zelden            | Hepatitis met of zonder geelzucht                                                                                                                       |
|                                                     | Zeer zelden       | Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte                                                                                |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                      | Soms              | Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria                                                                                                            |
|                                                     | Zelden            | Alopecia, lichtgevoeligheid                                                                                                                             |
|                                                     | Zeer zelden       | Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) |
|                                                     | Niet bekend       | Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)                                                                                                   |
| Musculoskeletale en bindweefselaandoeningen         | Soms              | Breuk van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)                                                                                                |
|                                                     | Zelden            | Artralgie, myalgie                                                                                                                                      |

| Systeem Orgaan Klasse                           | Frequentie  | Bijwerking                                                                      |
|-------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Zeer zelden | Spierzwakte                                                                     |
| Nier- en urinewegaandoeningen                   | Zeer zelden | Interstitiële nefritis; bij sommige patiënten is gelijktijdig nierfalen gemeld. |
| Voortplantingssysteem en borstaandoeningen      | Zeer zelden | Gynaecomastie                                                                   |
| Algemene aandoeningen en toedieningsvoorwaarden | 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 tot op heden zeer beperkte ervaring met opzettelijke overdosering. De beschreven symptomen in verband met 280 mg waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol verliepen zonder problemen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol is sterk plasma-eiwit gebonden en is daarom niet gemakkelijk te dialyseren. Zoals in elk geval van overdosering moet de behandeling symptomatisch zijn en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden gebruikt.

### **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

#### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompremmers, ATC-code: A02B C05.

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en vermindert de maagzuursecretie via een specifiek doelgericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Zowel de R- als de S-isomeer van omeprazol hebben een vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in de zeer zure omgeving van de secretiekanalen van de pariëtale cel, waar het het enzym  $H^+K^+-ATPase$  - de zuurpomp - remt en zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie remt.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale toediening van esomeprazol 20 mg en 40 mg treedt het begin van het effect binnen een uur op. Na herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol eenmaal daags gedurende vijf dagen, is de gemiddelde piekzuurproductie na pentagastrinestimulatie met 90% gedaald bij meting 6-7 uur na de dosering op dag vijf.

Na vijf dagen orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol werd de intragastrische pH boven de 4 gemiddeld 13 uur en 17 uur gehandhaafd, respectievelijk over een periode van 24 uur bij patiënten met symptomatische GERD. Het percentage patiënten dat een intragastrische pH boven 4 handhaafde gedurende respectievelijk ten minste 8, 12 en 16 uur was voor esomeprazol 20 mg respectievelijk 76%, 54% en 24%. De overeenkomstige percentages voor esomeprazol 40 mg waren 97%, 92% en 56%. Met AUC als surrogaatparameter voor de plasmaconcentratie is een verband aangetoond tussen remming van de zuursecretie en blootstelling.

Genezing van refluxoesofagitis met esomeprazol 40 mg treedt op bij ongeveer 78% van de patiënten na vier weken, en bij 93% na acht weken.

Een behandeling van één week met esomeprazol 20 mg tweemaal per dag en geschikte antibiotica resulteert in een succesvolle eradicatie van *H. pylori* bij ongeveer 90% van de patiënten.

Na een eradicatiebehandeling van een week is er geen noodzaak voor daaropvolgende monotherapie met antisecretoire geneesmiddelen voor effectieve ulcusgenezing en symptoomoplossing bij ongecompliceerde ulcera aan de twaalfvingerige darm.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met endoscopisch bevestigde peptische ulcusbloeding gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%) gerandomiseerd om esomeprazoloplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389) te ontvangen. Na endoscopische hemostase kregen de patiënten ofwel 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur of placebo gedurende 72 uur. Na de initiële periode van 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg orale esomeprazol gedurende 27 dagen voor zuuronderdrukking. Het optreden van een nieuwe bloeding binnen 3 dagen was 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep vergeleken met 10,3% voor de placebogroep. Op 30 dagen na de behandeling was het optreden van nieuwe bloedingen in de met esomeprazol behandelde versus de met placebo behandelde groep 7,7% versus 13,6%.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serum gastrine als reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de verminderde zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan het onderzoek naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbare gepubliceerde gegevens suggereren dat protonpompremmers tussen 5 dagen en 2 weken voor CgA-metingen moeten worden gestaakt. Dit is om CgA-spiegels die na PPI-behandeling valselijk verhoogd zouden kunnen zijn, terug te laten keren naar het referentiebereik.

Een verhoogd aantal ECL-cellen, mogelijk gerelateerd aan de verhoogde serum gastrine-spiegels, is waargenomen bij zowel kinderen als volwassenen tijdens langdurige behandeling met esomeprazol. De bevindingen worden geacht geen klinische betekenis te hebben.

Tijdens langdurige behandeling met antisecretiemedicijnen is gemeld dat maagkliercysten in een enigszins verhoogde frequentie voorkomen. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van uitgesproken remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en lijken reversibel.

Verlaging van de zuurgraad in de maag door welk middel dan ook, waaronder protonpompremmers, verhoogt het aantal bacteriën in de maag die normaal aanwezig zijn in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij gehospitaliseerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee onderzoeken met ranitidine als actieve vergelijker bleek esomeprazol een beter effect te hebben op de genezing van maagzweren bij patiënten die NSAID's, waaronder COX-2 selectieve NSAID's, gebruikten.

In twee onderzoeken met placebo als vergelijkingsmateriaal, toonde esomeprazol een beter effect in de preventie van maag- en duodenale ulcera bij patiënten die NSAID's gebruiken (ouder dan 60 en/of met eerdere ulcera), inclusief COX-2 selectieve NSAID's.

#### Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij pediatriese GERD-patiënten (<1 tot 17 jaar) die een langdurige PPI-behandeling kregen, ontwikkelde 61% van de kinderen een lichte mate van ECL-celhyperplasie zonder bekende klinische betekenis en zonder ontwikkeling van atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt oraal toegediend als korrels met een enterische coating. *In vivo* is de omzetting naar de R-isomeer verwaarloosbaar. De absorptie van esomeprazol is snel, met piekplasmaspiegels die ongeveer 1-2 uur na de dosis optreden. De absolute biologische beschikbaarheid

is 64% na een eenmalige dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na herhaalde eenmaal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. Voedselinname vertraagt en verlaagt de absorptie van esomeprazol, hoewel dit geen significante invloed heeft op het effect van esomeprazol op de intragastrische zuurgraad.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

De onderstaande parameters weerspiegelen voornamelijk de farmacokinetiek bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym, uitgebreide metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na één dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening.

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde eenmaal daagse toediening. Esomeprazol wordt tussen doses volledig uit het plasma geëlimineerd zonder neiging tot accumulatie tijdens eenmaal daagse toediening.

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

#### Lineariteit/niet-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve neemt toe bij herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een meer dan dosisproportionele toename van de AUC na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van een afname van het first pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door remming van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

#### Speciale patiëntenpopulaties

##### *Slechte stofwisselaars*

Ongeveer 2,9±1,5% van de bevolking heeft geen functioneel CYP2C19 enzym en wordt slechte stofwisseling genoemd. Bij deze personen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 100% hoger bij slechte metaboliseerders dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ongeveer 60% hoger. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van esomeprazol.

##### *Geslacht*

Na een eenmalige dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde are onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 30% hoger bij vrouwen dan bij mannen. Er wordt geen geslachtsverschil gezien na herhaalde eenmaal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van esomeprazol.

##### *Leverfunctiestoornis*

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan verstoord zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de stofwisselingsnelheid

verminderd, wat resulteert in een verdubbeling van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve van esomeprazol. Daarom mag een maximum van 20 mg niet worden overschreden bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen. Esomeprazol of zijn belangrijkste metabolieten vertonen geen neiging tot accumulatie bij eenmaal daagse dosering.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met verminderde nierfunctie. Aangezien de nier verantwoordelijk is voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol maar niet voor de eliminatie van de oorspronkelijke verbinding, wordt niet verwacht dat het metabolisme van esomeprazol zal veranderen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Ouderen*

Het metabolisme van esomeprazol is niet significant veranderd bij oudere proefpersonen (71-80 jaar).

#### Pediatrische patiënten

##### *Adolescenten 12-18 jaar:*

Na toediening van herhaalde doses van 20 mg en 40 mg esomeprazol waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie van het geneesmiddel ( $t_{max}$ ) bij 12- tot 18-jarigen vergelijkbaar met die bij volwassenen voor beide doses esomeprazol.

### **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.

Bijwerkingen die niet in klinische studies zijn waargenomen, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met klinische blootstellingsniveaus en die mogelijk relevant zijn voor klinisch gebruik, waren de volgende:

Carcinogeniteitsonderzoek bij de rat met het racemische mengsel heeft maag ECL-celhyperplasie en carcinoïden aangetoond. Deze maageffecten bij de rat zijn het gevolg van langdurige, uitgesproken hypergastrinaemie secundair aan verminderde productie van maagzuur en worden waargenomen na langdurige behandeling bij de rat met remmers van de maagzuursecretie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)

Hypromellose

Talk

Polysorbaat 80

Magnesiumstearaat

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)

Plasacryl HTP 20 (glycerolmonostearaat, triethylcitraat en polysorbaat 80)

Glycerolmonostearaat

Triethylcitraat

Macrogol

Lactosemonohydraat

Maïszetmeel

Gesilificeerd microkristallijne cellulose (Microkristallijne cellulose en watervrij colloïdaal siliciumdioxide)

Crospovidon

Povidon

Watervrij colloïdaal siliciumdioxide

Vloeibare paraffine (licht)  
Titaandioxide (E171)  
IJzeroxide (20 mg: rood en geel; 40 mg: rood) (E172).

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 30° C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) of de fles goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Esomeprazol LLC 20 mg is verkrijgbaar in Alu/alu-blisterverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 105 tabletten of in HDPE-flessen met silicagel droogmiddel in de dop met 28, 56, 60, 75, 90, 98, 100, 105, 120 en 250 tabletten.

Esomeprazol LLC 40 mg is verkrijgbaar in Alu/alu-blisterverpakkingen met 7, 14, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 105 tabletten of in HDPE-flessen met silicagel droogmiddel in de dop met 28, 56, 60, 75, 90, 98, 100, 105, 120 en 500 tabletten.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

### Toediening via maagslang

1. Doe het tablet in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht. Voor sommige buisjes is dispergeren in 50 ml water nodig om te voorkomen dat de pellets het buisje verstoppen.
2. Schud de spuit onmiddellijk gedurende ongeveer 2 minuten om de tablet te dispergeren.
3. Houd de spuit met de punt omhoog en controleer of de punt niet verstopt is.
4. Bevestig de spuit aan de buis terwijl je de bovenstaande positie aanhoudt.
5. Schud de spuit en plaats hem met de punt naar beneden. Injecteer onmiddellijk 5 - 10 ml in de buis. Keer de spuit na injectie om en schud (de spuit moet met de punt naar boven worden gehouden om verstopping van de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en spuit onmiddellijk nog eens 5 - 10 ml in de buis. Herhaal deze procedure totdat de spuit leeg is.
7. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 5 indien nodig om eventueel achtergebleven sediment in de spuit weg te spoelen. Voor sommige buisjes is 50 ml water nodig.

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

Laboratorios Licons, S.A.  
C/ Dulcinea S/N,  
28805 Alcalá de Henares,  
Madrid,  
Spanje

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

|                                                   |            |
|---------------------------------------------------|------------|
| Esomeprazol LLC 20 mg maagsapresistente tabletten | RVG 132339 |
| Esomeprazol LLC 40 mg maagsapresistente tabletten | RVG 132340 |

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 november 2024

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 3 maart 2025