

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat esomeprazolmagnesiumtrihydraat, overeenkomend met 20 mg esomeprazol.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke maagsapresistente tablet bevat 15 mg sucrose en 55 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Lichtroze, ovale, biconvexe maagsapresistente tabletten van ongeveer 14x7 mm, met inscriptie "E2" aan één kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosering is 20 mg esomeprazol (één tablet) per dag.

Het kan nodig zijn de tabletten 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om een verbetering van de symptomen te verkrijgen. De duur van de behandeling is maximaal 2 weken. Zodra volledige verlichting van de symptomen is opgetreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

Indien er geen verlichting van symptomen is verkregen binnen 2 weken ononderbroken behandeling, dient de patiënt geïnstrueerd te worden een arts te raadplegen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als gevolg van beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dienen dergelijke patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthyparm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie. Echter, patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie dienen door een arts te worden geadviseerd, voordat wordt begonnen met Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥65 jaar)

Dosisaanpassing is niet nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten

Er is geen relevante toepassing voor Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 18 jaar voor de indicatie van “kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen)”.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in het geheel worden doorgeslikt met een half glas water. De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden.

Als alternatief kunnen de tabletten gedispergeerd worden in een half glas niet-koolzuurhoudend water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating zou kunnen oplossen. Het water dient geroerd te worden totdat de tablet uiteen is gevallen. De vloeistof met de korrels dient direct of binnen 30 minuten opgedronken te worden. Het glas dient gespoeld te worden met een half glas water en dit water dient opgedronken te worden. De korrels mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Esomeprazol mag niet tegelijk gebruikt worden met nelfinavir (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Patiënten moeten worden geïnstrueerd een arts te raadplegen wanneer:

- zij significant onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena hebben en wanneer een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is. In die gevallen moeten maligniteiten worden uitgesloten, aangezien behandeling met esomeprazol de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.
- zij eerder een maagzweer hebben gehad of een gastro-intestinale operatie hebben ondergaan.
- zij een continue symptomatische behandeling hebben ondergaan voor indigestie of brandend maagzuur gedurende 4 of meer weken.
- zij geelzucht of een ernstige leverziekte hebben.
- zij ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen.

Patiënten met langdurig terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts op regelmatige basis te bezoeken. Patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks geneesmiddelen zonder voorschrift innemen tegen indigestie of brandend maagzuur dienen hun apotheker of arts hierover te informeren.

Patiënten mogen Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol niet als een preventief langdurig geneesmiddel gebruiken.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Behandeling met protonpompremmers (PPI's) kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Patiënten dienen hun arts te raadplegen voordat zij beginnen met dit geneesmiddel wanneer zij binnenkort een endoscopie of een ureum ademtest moeten ondergaan.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een PPI niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosis van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. 20 mg esomeprazol 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. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Het gebruik van esomeprazol met clopidogrel moet worden afgeraden (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten niet gelijktijdig een andere PPI of H₂-antagonist gebruiken.

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.

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.

Ernstige bijwerkingen van de huid

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.

Hulpstoffen

Lactose: Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen zoals galactose-intolerantie, totale lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Sucrose: Dit geneesmiddel bevat suikerbolletjes (sucrose). Patiënten met zeldzame erfelijke

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthpharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Aangezien esomeprazol een enantiomeer is van omeprazol lijkt het verstandig om te adviseren over interacties die gemeld zijn met omeprazol.

Proteaseremmers

Interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers zijn gemeld. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers 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 aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de blootstelling aan atazanavir 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 blootstelling aan atazanavir. 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 blootstelling aan atazanavir 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 werd verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

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 het nodig zijn een tijdelijk staken van esomeprazol te overwegen.

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening van esomeprazol is een toename van de serumspiegels van tacrolimus gemeld. Een verhoogde controle van de concentraties van tacrolimus, alsook van de nierfunctie (creatinineklaring), moet worden uitgevoerd, en de dosis van tacrolimus zal indien nodig moeten worden aangepast.

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthpharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

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. De absorptie van oraal ingenomen geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib kan verminderen tijdens behandeling met esomeprazol en de absorptie van digoxine kan toenemen tijdens behandeling met esomeprazol.

Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. De therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals warfarine, fenytoïne, citalopram, imipramine, clomipramine, diazepam, etc., de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen en een verlaging van de dosis kan dan nodig zijn. In het geval van clopidogrel, een prodrug die via CYP2C19 wordt omgezet in zijn actieve metaboliet, kunnen de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet afnemen.

Warfarine

Een klinisch onderzoek liet zien dat de coagulatietijden binnen acceptabele grenzen vielen bij gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan met warfarine behandelde patiënten. Sinds het op de markt is, werden echter enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten nauwlettend te volgen bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere comarinederivaten.

Clopidogrel

Resultaten van onderzoeken bij gezonde vrijwilligers lieten een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie zien tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg oraal dagelijks), resulterend in een afgenomen blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met een gemiddelde van 40%, en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP-geïnduceerde) trombocytenaggregatie met een gemiddelde van 14%.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers was er verminderde blootstelling van bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel wanneer een vaste-dosiscombinatie van 20 mg esomeprazol + 81 mg acetylsalicylzuur werd gegeven met clopidogrel in vergelijking met clopidogrel alleen. De maximale niveaus van remming van (ADP geïnduceerde) trombocytenaggregatie in deze personen waren echter gelijk in beide groepen.

Inconsistente gegevens wat betreft de klinische implicaties van deze PK/PD-interactie op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen zijn gerapporteerd vanuit zowel observationele als klinische onderzoeken. Uit voorzorg dient gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden afgeraden.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een verhoging van de dalspiegels 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_{τ} van voriconazol (een CYP2C19- substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Cilostazol

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

Cisapride

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een verhoging van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante verhoging van de piekplasmaspiegels 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.

Diazepam

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol leidde tot een afname van 45% van de klaring door het CYP2C19-substraat diazepam.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

Amoxicilline en kinidine

Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevante effecten heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline en kinidine.

Naproxen of rofecoxib

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4-remmer, claritromycine (500 mg tweemaal daags) leidde tot een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een gecombineerde remmer van CYP2C19- en CYP3A4 kan leiden tot een meer dan verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19 en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde de AUC_t van omeprazol met 280%. Een dosisaanpassing van esomeprazol is gewoonlijk niet vereist in beide gevallen. Dosisaanpassing dient echter te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverinsufficiëntie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 –1.000 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).

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van esomeprazol te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol/metaboliëten in de moedermelk worden uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij 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 orale toediening, duiden niet op effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid behoren tot de bijwerkingen die het meest frequent gemeld zijn in klinische onderzoeken (en ook uit postmarketing-gebruik). Daarnaast is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulatie. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed uit het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en uit postmarketing-gegevens. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA frequentie-definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytose, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelighedsreacties waaronder koorts, angio- oedeem en anafylactische reactie/shock		

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		perifeer oedeem	hyponatriëmie		hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie; hypomagnesiëmie kan ook leiden tot hypokaliëmie
Psychische stoornissen		slapeloosheid	onrust, verwardheid, depressie	agressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid	smaakstoornis		
Oogaandoeningen			wazig zien		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			bronchospasmen		
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid / braken, fundic gland poliepen (benigne)	droge mond	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis		microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		toename in lever enzymen	hepatitis met of zonder geelzucht	lever insufficiëntie, hepatische encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte	

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen		dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria	alopecia, fotosensibiliteit	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelen-reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen			artralgie, myalgie	spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen				interstitiële nefritis	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			malaise, toegenomen transpiratie		

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen beschreven bij 280 mg esomeprazol waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol verliepen rustig. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en is daarom niet gemakkelijk te dialyseren. Behandeling is symptomatisch en algemene ondersteunende maatregelen moeten worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. 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 tot de actieve vorm in het sterk zure milieu van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het het enzym H^+K^+ -ATPase (de zuurpomp) remt en het 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 piekzuurproductie na pentagastrinestimulatie is met 90% gedaald, wanneer na herhaalde toediening van eenmaal daags 20 mg esomeprazol gedurende vijf dagen werd gemeten op dag vijf, 6-7 uur na dosering.

Na vijf dagen orale dosering van 20 mg en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag boven de 4 gehouden gedurende respectievelijk gemiddeld 13 uur en 17 uur van de 24 uur bij patiënten met symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ). Het aantal patiënten bij wie de pH in de maag boven de 4 bleef, gedurende minimaal 8, 12 en 16 uur, was bij 20 mg esomeprazol respectievelijk 76%, 54% en 24%. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol waren 97%, 92% en 56%.

Gebruik makend van de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, is een relatie met de remming van de maagzuursecretie en de blootstelling aangetoond.

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 enkele patiënten op langetermijnbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal ECL-cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel.

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere PPI's, verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maag-darmkanaal. Behandeling met PPI's kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid

Er is aangetoond dat 20 mg esomeprazol effectief is bij de behandeling van frequent brandend maagzuur bij patiënten die gedurende 2 weken één dosis per 24 uur krijgen. In twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdonderzoeken werden 234 personen met een recente voorgeschiedenis van frequent brandend maagzuur behandeld met 20 mg esomeprazol gedurende 4 weken. Symptomen geassocieerd met reflux (zoals brandend maagzuur en zure oprispingen) werden retrospectief geëvalueerd over een periode van 24 uur. In beide onderzoeken was 20 mg esomeprazol significant beter in vergelijking met placebo voor het primaire eindpunt, een volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen brandend maagzuur tijdens de laatste 7 dagen voorafgaand aan het laatste bezoek (33,9-41,6% vs. placebo 11,9-13,7%, $p < 0,001$). Het secundaire eindpunt voor volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen aantekening van brandend maagzuur op de dagboekkaart van de patiënt gedurende 7 opeenvolgende dagen, was statistisch significant in zowel week 1 (10,0-15,2% vs. placebo 0,9-

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthyparm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-11

2,4%, $p=0,014$, $p<0,001$) als in week 2 (25,2-35,7% vs. placebo 3,4-9,0%, $p<0,001$).

Andere secundaire eindpunten ondersteunden het primaire eindpunt, inclusief de verlichting van brandend maagzuur in week 1 en 2, het percentage van het aantal dagen van 24 uur zonder brandend maagzuur in week 1 en week 2, de gemiddelde ernst van brandend maagzuur in week 1 en week 2, en de tijd tot de eerste en aanhoudende verlichting van brandend maagzuur gedurende een periode van 24 uur en gedurende de nacht in vergelijking met placebo. Ongeveer 78% van de patiënten op 20 mg esomeprazol rapporteerde de eerste verlichting van brandend maagzuur in de eerste week van de behandeling in vergelijking met 52-58% voor placebo. De tijd tot aanhoudende verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als de eerste registratie van 7 opeenvolgende dagen zonder brandend maagzuur, was significant korter in de groep met 20 mg esomeprazol (39,7-48,7% op dag 14 vs. placebo 11,0-20,2%). De mediane tijd tot de eerste verlichting van nachtelijk brandend maagzuur was 1 dag; dit is statistisch significant in vergelijking met placebo in één onderzoek ($p=0,048$) en benadert significantie in het andere onderzoek ($p=0,069$). Ongeveer 80% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur gedurende alle perioden en 90% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur in week 2 van elk klinisch onderzoek, in vergelijking met 72,4-78,3% voor placebo. De beoordelingen van de onderzoekers van de verlichting van brandend maagzuur waren consistent met de beoordelingen van de patiënten. Deze laten significante verschillen zien tussen esomeprazol (34,7-41,8%) in vergelijking met placebo (8,0-11,4%). De onderzoekers oordeelden eveneens dat esomeprazol significant effectiever is dan placebo bij het verlichten van zure oprispingen (58,5-63,6% vs. placebo 28,3-37,4%) tijdens de evaluatie in week 2.

Na evaluatieonderzoek van de volledige behandeling (Overall Treatment Evaluation - OTE) van patiënten in week 2, rapporteerde 78,0-80,7% van de patiënten op 20 mg esomeprazol, in vergelijking met 72,4-78,3% op placebo, hun conditie als verbeterd. De meerderheid van deze patiënten beoordeelde het belang van deze verandering als belangrijk tot zeer belangrijk bij het uitvoeren van hun activiteiten in het dagelijks leven (79-86% in week 2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating. *In vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Absorptie van esomeprazol is snel, de piekplasma-spiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na herhaalde toediening eenmaal daags. 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 van esomeprazol 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 isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie

De hieronder vermelde parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek bij personen weer met een goed functionerend CYP2C19-enzym, de snelle metaboliseerders.

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-12

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosis en 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening eenmaal daags. Esomeprazol wordt tussen de dosisintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd zonder enige neiging tot accumulatie bij een toediening eenmaal daags.

De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel in de feces. Minder dan 1% van de onveranderde werkzame stof wordt in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale patiëntenpopulaties

Trage metaboliseerders

Ongeveer 2,9±1,5% van de populatie mist een functioneel CYP2C19-enzym en worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde toediening van eenmaal daags 40 mg esomeprazol was het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 100% hoger bij trage metaboliseerders dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren 60% hoger. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht

Na een enkelvoudige dosis van 40 mg esomeprazol is het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijd curve (AUC) bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde toediening eenmaal daags. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie

Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de stofwisseling vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van het gebied onder de plasmaconcentratietijd curve van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosis van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een dosering eenmaal daags.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Omdat de nier verantwoordelijk is voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de onveranderde werkzame stof, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen (≥65 jaar)

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-13

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 en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten met het racemisch mengsel lieten hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden zien. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur en zijn waargenomen bij langetermijnbehandeling bij ratten met maagzuurremmers.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Korrels:

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)
 Hypromellose 2910
 Talk
 Polysorbaat 80
 Magnesiumstearaat
 Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1)
 Glycerolmonostearaat
 Triethylcitraat

Mengsel:

Lactosemonohydraat
 Maïszetmeel
 Macrogol 4000 (E1521)
 Microkristallijne cellulose
 Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
 Povidon K30
 Crospovidon
 Magnesiumstearaat

Omhuiling:

Hypromellose 2910 (E464)
 Titaandioxide (E171)
 Macrogol 4000 (E1521)
 Vloeibare paraffine (licht)
 IJzeroxide rood (E172)
 IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------

Healthypharm B.V., The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Trekpleister maagzuurremmende tabletten Esomeprazol 20 mg , maagsapresistente tabletten	NL/H/6210 RVG 133786	
esomeprazol		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-14

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu (buitenkant OPA-folie/binnenkant PVC-folie)/Alu (hitteverzegelingslak) blisterverpakking met 7, 14 of 28 tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

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

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

Healthypharm B.V.
Van de Reijtsstraat 31-E
4814 NE Breda

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

RVG 133786

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Department of Regulatory Affairs	Date: 08-2025	Authorisation	CM: MvdA	Rev. 1.1	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	--------------------	-----------------	---------------------