

---

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Sandoz 20 mg, harde maagsapresistente capsules  
Esomeprazol Sandoz 40 mg, harde maagsapresistente capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

*Esomeprazol Sandoz 20 mg, harde maagsapresistente capsules*

Elke capsule bevat 20 mg esomeprazol (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat ongeveer 20,0 tot 22,9 mg sucrose.

*Esomeprazol Sandoz 40 mg, harde maagsapresistente capsules*

Elke capsule bevat 40 mg esomeprazol (als natriumzout).

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat ongeveer 40,0 tot 45,8 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule

Esomeprazol Sandoz 20 mg, harde maagsapresistente capsules zijn capsules met een ondoorzichtige lichtroze cap en body, grootte 4 (ongeveer 14 mm), bedrukt (cap ES/body 20) en met bolvormige korrels erin.

Esomeprazol Sandoz 40 mg, harde maagsapresistente capsules zijn capsules met een ondoorzichtige roze cap en body, grootte 2 (ongeveer 18 mm), bedrukt (cap ES/body 40) en met bolvormige korrels erin.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol Sandoz capsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis om terugvallen te voorkomen
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

In combinatie met passende antibacteriële therapeutische behandelingschema's voor de bestrijding van *Helicobacter pylori* en

- genezing van duodenumzweren geassocieerd met *Helicobacter pylori* en
- voorkomen van het terugkomen van maagzweren bij patiënten met ulcus geassocieerd met *Helicobacter pylori*

---

Patiënten die voortdurende NSAID-therapie nodig hebben

- genezing van maagzweren geassocieerd met NSAID-therapie
- voorkomen van gastrische en duodenumzweren geassocieerd met NSAID-therapie, bij risicopatiënten

Langdurige behandeling na preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagzweren met behulp van een infuus.

Behandeling van het syndroom van Zollinger-Ellison.

Esomeprazol Sandoz capsules worden geïndiceerd voor gebruik bij jongeren vanaf 12 jaar voor gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbeheer van patiënten met genezen oesofagitis om terugvallen te voorkomen
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

In combinatie met antibiotica bij de behandeling van duodenumzweren veroorzaakt door *Helicobacter pylori*.

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

### Dosering

#### Volwassenen

*Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis

40 mg per dag gedurende 4 weken.

Een aanvullende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten met ongenezen oesofagitis of die aanhoudende symptomen hebben.

- langetermijnbeheer van patiënten met genezen oesofagitis om terugvallen te voorkomen  
eenmaal daags 20 mg.
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)  
eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn gebracht, dient de patiënt verder te worden onderzocht. Wanneer de symptomen zijn verholpen, kan vervolgens het onder controle brengen van de symptomen worden bereikt met een dosering van eenmaal daags 20 mg. Een vraaggestuurd regime met eenmaal daags 20 mg kan worden gebruikt, indien nodig. Bij patiënten die met NSAID worden behandeld en risico lopen op de ontwikkeling van gastrische zweren en duodenumzweren wordt opvolgend onder controle brengen van symptomen met behulp van een vraaggestuurd regime niet aanbevolen.

*In combinatie met passende antibacteriële therapeutische regimes voor de bestrijding van Helicobacter pylori en*

- genezing van duodenumzweren geassocieerd met Helicobacter pylori en
- voorkomen van het terugkomen van maagzweren bij patiënten met zweren geassocieerd met Helicobacter pylori.

---

20 mg Esomeprazol Sandoz met 1 g amoxicilline en 500 mg claritromycine, beide tweemaal daags gedurende 7 dagen.

*Patiënten die voortdurende NSAID-therapie nodig hebben*

- genezing van maagzweren geassocieerd met NSAID-therapie  
de gebruikelijke dosering is 20 mg eenmaal daags. De behandelingsduur is 4 tot 8 weken.
- voorkomen van maagzweer en duodenumzweren geassocieerd met NSAID-therapie, in risicopatiënten.  
eenmaal daags 20 mg.

*Langdurige behandeling na preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagzweren met behulp van een infuus.*

40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken na preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagzweren met behulp van een infuus.

*Behandeling van het syndroom van Zollinger-Ellison*

De aanbevolen aanvangsdosering is 40 mg esomeprazol tweemaal daags. De dosering dient hierna individueel te worden aangepast en behandeling dient te worden voortgezet zolang als er een klinische indicatie voor is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens kan de aandoening bij de meeste patiënten onder controle worden gebracht met een dosering tussen de 80 en 160 mg esomeprazol per dag. Met doseringen boven de 80 mg per dag dient de dosering te worden verdeeld en tweemaal daags te worden gegeven.

Speciale patiëntengroepen

*Nierinsufficiëntie*

Bij patiënten met nierinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Vanwege de beperkte ervaring met patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dient voorzichtig met dergelijke patiënten te worden omgegaan (zie rubriek 5.2).

*Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met milde of matige leverinsufficiëntie hoeft de dosering niet te worden aangepast. Voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie dient een maximale dosering van 20 mg esomeprazol niet te worden overschreden (zie rubriek 5.2).

*Ouderen*

Aanpassing van de dosering voor ouderen is niet nodig.

Pediatrische patiënten

Jongeren vanaf 12 jaar

*Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)*

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
40 mg per dag gedurende 4 weken.  
Een aanvullende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten met een ongenezen oesofagitis of die aanhoudende symptomen hebben.
- langetermijnbeheer van patiënten met genezen oesofagitis om terugvallen te voorkomen  
eenmaal daags 20 mg.

- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)  
eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn gebracht, dient de patiënt verder te worden onderzocht. Wanneer de symptomen zijn verholpen, kunnen de symptomen vervolgens onder controle worden gehouden met een dosering van eenmaal daags 20 mg.

*Behandeling van duodenumzweren veroorzaakt door Helicobacter pylori*

Bij het kiezen van een passende combinatietherapie dient rekening te worden gehouden met officiële landelijke, regionale en plaatselijke richtlijnen ten aanzien van bacteriële weerstand, de duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en passend gebruik van antibacteriële middelen. Een specialist dient toezicht op de behandeling te houden.

De aanbeveling voor de dosering is:

| <u>Gewicht</u> | <u>Dosering</u>                                                                                                                                                                                |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 tot 40 kg   | Combinatie van twee antibiotica: Esomeprazol Sandoz 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden allemaal gedurende een week tweemaal daags samen toegediend. |
| > 40 kg        | Combinatie van twee antibiotica: Esomeprazol Sandoz 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg worden allemaal gedurende een week tweemaal daags samen toegediend.                       |

**Kinderen onder 12 jaar**

Esomeprazol Sandoz dient niet te worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, aangezien er geen beschikbare gegevens zijn.

Wijze van toediening

De capsules dienen met een vloeistof geheel te worden ingeslikt. De capsules mogen niet worden gekauwd of verpulverd. Voor patiënten die moeite met slikken hebben, kunnen de capsules worden geopend en de inhoud hiervan in een half glas niet-koolzuurhoudend water worden gedaan. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt omdat anders de darmcoating kan worden opgelost. Roer de vloeistof door en drink deze met de korrels direct of binnen 30 minuten op. Spoel het glas met een half glas water en drink het op. De korrels mogen niet worden gekauwd of verpulverd.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kan de inhoud van de capsules in niet-koolzuurhoudend water worden gedaan en via een sonde worden toegediend. Het is van belang dat zorgvuldig wordt getest of de gekozen spuit en slang geschikt zijn. Voor instructies ten aanzien van bereiding en toediening, zie rubriek 6.6.

**4.3 Contra-indicaties**

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

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

---

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In de aanwezigheid van symptomen die aanleiding geven tot zorg (bijv. onbedoeld significant gewichtsverlies, steeds overgeven, dysfagie, hematemese of melena) en wanneer een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is, dient maligniteit te worden uitgesloten, aangezien behandeling met esomeprazol de symptomen kan doen verminderen en zo de diagnose vertragen.

##### Langdurig gebruik:

Voor patiënten die langdurig worden behandeld (voornamelijk patiënten die langer dan een jaar worden behandeld), is regelmatig toezicht vereist.

##### Vraaggestuurde behandeling

Patiënten die vraaggestuurd worden behandeld, dienen de instructie te krijgen dat zij contact opnemen met hun arts indien de aard van hun symptomen verandert.

##### Bestrijding van *Helicobacter pylori*

Wanneer esomeprazol voor bestrijding van *Helicobacter pylori* wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de mogelijke wederzijdse beïnvloeding van geneesmiddelen voor alle onderdelen in de drievoudige therapie. Claritromycine is een krachtige remmer van CYP3A4 en daarom dient rekening te worden gehouden met de contra-indicaties en interacties voor claritromycine wanneer de drievoudige therapie wordt gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen krijgen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

##### Maagdarminfecties

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op maagdarminfecties 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. Hier dient rekening mee te worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsopslag of risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12 in het geval van langdurige therapie.

##### Hypomagnesiëmie

Bij patiënten behandeld met protonpompremmers zoals esomeprazol voor een periode van ten minste drie maanden en in de meeste gevallen voor een jaar, is ernstige hypomagnesiëmie gerapporteerd. Ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar deze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvullen van magnesium en stopzetten van de behandeling met de protonpompremmer. Voor patiënten die naar verwachting langdurig worden behandeld of die een protonpompremmer met digoxine krijgen of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen zorgprofessionals te overwegen het magnesiumniveau te meten voor het begin van de behandeling met protonpompremmers en periodiek tijdens de behandeling.

##### Risico op fracturen

Protonpompremmers, vooral indien gebruikt in hoge doses en gedurende lange perioden (>1 jaar), kunnen het risico op een fractuur in de heup, pols en ruggengraat in lichte mate verhogen, vooral bij

ouderen of wanneer andere erkende risicofactoren aanwezig zijn. Observationeel onderzoek wijst erop dat protonpompremmers het algemene risico op een fractuur met 10 tot 40% kunnen verhogen. Het kan zijn dat een deel van deze verhoging door andere risicofactoren wordt veroorzaakt. Patiënten die risico lopen op osteoporose dienen zorg te krijgen die overeenkomt met actuele klinische richtlijnen en zij moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

#### Subacute cutane lupus erythematoses (SCLE)

Protonpompremmers zijn betrokken bij zeer infrequente gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, in het bijzonder op gebieden van de huid die aan zonlicht worden blootgesteld, en indien vergezeld van artralgie, dient de patiënt direct medische hulp te zoeken en de zorgprofessional dient het stoppen met het gebruik van Esomeprazol Sandoz te overwegen. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE met andere protonpompremmers verhogen.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen

Gecombineerde toediening van esomeprazol en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt aanbevolen om scherp klinisch toezicht te houden in combinatie met een toename in de dosering atazanavir naar 400 mg met 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg niet worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Wanneer een behandeling met esomeprazol wordt gestart of beëindigd, dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid op interacties tussen geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Een interactie is geobserveerd tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is niet zeker. Als voorzorgsmaatregel dient gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Wanneer esomeprazol voor vraaggestuurde therapie wordt voorgeschreven, dient rekening te worden gehouden met de implicaties daarvan voor interacties met andere farmaceutische stoffen als gevolg van een fluctuerende plasmaconcentratie van esomeprazol. Zie rubriek 4.5.

#### 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) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

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

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

Bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS mag geen hernieuwde blootstelling meer plaatsvinden.

---

### Sucrose

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met erfelijke problemen ten aanzien van fructoseintolerantie, glucose-galactose-malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

### Natrium

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

### Interferentie met laboratoriumtests:

Een verhoogd niveau van chromogranine A (CgA) kan onderzoek naar neuro-endocrine tumoren verstoren. Om deze verstoring te vermijden, dient behandeling met esomeprazol gedurende ten minste 5 dagen voor CgA-metingen te worden gestopt (zie rubriek 5.1). Indien het niveau van CgA en gastrine na de eerste meting niet naar het referentiebereik zijn teruggekeerd, dienen metingen 14 dagen na het einde van de behandeling met de protonpompremmer te worden herhaald.

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

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

#### *Proteaseremmers*

Uit onderzoek blijkt dat omeprazol en sommige proteaseremmers elkaar wederzijds beïnvloeden. Het klinische belang en de mechanismen achter deze gemelde interacties is niet altijd duidelijk. Een verhoogde pH in de maag tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen vinden plaats via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir is melding gemaakt van een verlaagd serumniveau wanneer deze samen met omeprazol worden gegeven en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een aanzienlijke vermindering in blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% vermindering in AUC, C<sub>max</sub> en C<sub>min</sub>). Een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg kon niet compenseren voor het effect van omeprazol op blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 20 mg) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% in de blootstelling aan atazanavir vergeleken met de blootstelling waargenomen bij atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) verminderde 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> voor de farmacologisch actieve metaboliet M8 werd verminderd met 75-92%. Als gevolg van de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol wordt gezamenlijke toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en voor gezamenlijke toediening van esomeprazol en nelfinavir geldt een contra-indicatie (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) is een verhoogd serumniveau (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige behandeling met omeprazol (eenmaal daags 40 mg). Behandeling met omeprazol 20 mg per dag had geen effect op de blootstelling van darunavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met esomeprazol 20 mg per dag had geen effect op de blootstelling van amprenavir (met

---

en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met omeprazol 40 mg per dag had geen effect op de blootstelling van lopinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir).

#### *Methotrexaat*

Indien samen toegediend met protonpompremmers kan het niveau van methotrexaat in sommige patiënten toenemen, zo blijkt uit onderzoek. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan een tijdelijke stopzetting van de toediening van esomeprazol worden overwogen.

#### *Tacrolimus*

Gelijktijdige toediening van esomeprazol kan het serumniveau van tacrolimus doen toenemen, zo blijkt uit onderzoek. Een verscherpte bewaking van de tacrolimusconcentratie en nierfunctie (creatinineklaring) dient te worden ondernomen en de dosering van tacrolimus dient indien nodig te worden aangepast.

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

Onderdrukking van maagzuur tijdens de behandeling met esomeprazol en andere protonpompremmers kan de absorptie van geneesmiddelen met een absorptie die afhankelijk is van de pH in de maag verhogen of verlagen. Zoals met andere geneesmiddelen die de zuurgraad van de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en erlotinib verlagen en kan de absorptie van digoxine verhogen tijdens behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot maximaal 30% bij twee van de tien personen). Toxiciteit van digoxine is zelden gemeld. Voorzichtigheid dient echter te worden betracht wanneer esomeprazol bij hogere doses aan oudere patiënten wordt toegediend. In dat geval dient de therapeutische monitoring van digoxine te worden verscherpt.

#### *Geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd*

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym dat esomeprazol metaboliseert. Op deze manier, wanneer esomeprazol met geneesmiddelen wordt gecombineerd die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne enz., kan de plasmaconcentratie van deze geneesmiddelen toenemen en kan een dosisvermindering nodig zijn. Dit dient vooral te worden overwogen wanneer esomeprazol voor vraaggestuurde therapie wordt voorgeschreven.

#### *Diazepam*

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

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een toename van het plasmaniveau van fenytoïne in epileptische patiënten van 13%. Het wordt aanbevolen om de plasmaconcentratie van fenytoïne te bewaken wanneer behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt.

#### *Voriconazol*

Omeprazol (eenmaal daags 40 mg) zorgde voor een verhoging van voriconazol (een CYP2C19-substraat) C<sub>max</sub> en AUC<sub>τ</sub> met respectievelijk 15% en 41%.

---

### *Cilostazol*

Omeprazol en esomeprazol functioneren als remmers van CYP2C19. Omeprazol, toegediend in doses van 40 mg aan gezonde personen in een cross-over-studie, zorgde voor een verhoging van C<sub>max</sub> en AUC voor cilostazol met respectievelijk 18% en 26% en een van de actieve metabolieten hiervan met respectievelijk 29% en 69%.

### *Cisapride*

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een toename van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdsgrafiek (AUC) van 32% en een verlenging van de eliminatie-halfwaardetijd (t<sub>1/2</sub>) van 31%, maar leidde niet tot een significante verhoging in piekniveau van cisapride in het plasma. Het licht verlengde QTc-interval dat na toediening van alleen cisapride werd waargenomen, was niet meer verlengd dan wanneer cisapride werd gegeven in combinatie met esomeprazol (zie ook rubriek 4.4).

### *Warfarine*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan patiënten die in een klinische studie met warfarine werden behandeld toonde aan dat coagulatietijden zich binnen het toegestane bereik bevonden. Na het in de handel brengen zijn er echter een paar geïsoleerde, klinisch relevante gevallen van verhoogde INR tijdens gelijktijdige behandeling gemeld. Bewaking wordt aanbevolen bij het starten en eindigen van gelijktijdige behandeling met esomeprazol tijdens behandeling met warfarine of andere coumarine-derivaten.

### *Clopidogrel*

Resultaten uit onderzoek bij gezonde personen tonen aan dat er een farmacokinetische of farmacodynamische interactie bestaat tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg dagelijkse onderhoudsdosering) en esomeprazol (eenmaal daags 40 mg oraal), resulterend in een verminderde blootstelling aan het actieve metaboliet van clopidogrel met een gemiddelde van 40% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP-geïnduceerd) bloedplaatjesaggregatie met een gemiddelde van 14%.

Wanneer clopidogrel samen werd gegeven met een vaste combinatiedosis esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg vergeleken met alleen clopidogrel in een studie in gezonde personen was er een verminderde blootstelling met bijna 40% van het actieve metaboliet van clopidogrel. Het maximale niveau van remming van (ADP-geïnduceerd) aggregatie van bloedplaatjes in deze personen was echter hetzelfde als in de clopidogrel en de clopidogrel + de gecombineerde (esomeprazol + ASA) productgroepen.

Observationele en klinische studies hebben inconsistente gegevens opgeleverd over de klinische implicaties van een farmacokinetische/farmacodynamische-interactie van esomeprazol ten aanzien van belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen. Als voorzorgsmaatregel dient gelijktijdig gebruik met clopidogrel te worden ontmoedigd.

### *Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie*

#### *Amoxicilline en kinidine*

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

#### *Naproxen of rofecoxib*

Studies waarin gelijktijdige toediening van esomeprazol en naproxen of rofecoxib werd geëvalueerd, hebben geen klinisch relevante farmacokinetische interacties tijdens kortetermijnstudies opgeleverd.

---

### 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 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 CYP3A4 kan resulteren tot een meer dan verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19- en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde esomeprazol AUC<sub>τ</sub> met 280%. Een aanpassing van de esomeprazoldosis is normaliter in geen van deze situaties nodig. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie en indien langdurige behandeling is geïndiceerd, dient echter een aanpassing van de dosis te worden overwogen.

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-janskruid) kunnen leiden tot een verlaagd niveau van esomeprazol in serum door het metabolisme van esomeprazol te verhogen.

#### *Pediatrische patiënten*

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over zwangerschappen met blootstelling aan Esomeprazol Sandoz. Bij blootstelling met het racemisch mengsel omeprazol wijzen gegevens over een groter aantal zwangerschappen uit epidemiologische studies niet op een malformatief of foetotoxisch effect. Dierstudies met esomeprazol wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot embryonale of foetale ontwikkeling. Dierstudies met het racemisch mengsel wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot de zwangerschap, geboorte of postnatale ontwikkeling.

Bij voorschrijven aan zwangere vrouwen dient voorzichtigheid te worden betracht.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen de 300 en 1000 zwangerschapsuitkomsten) wijst erop dat esomeprazol geen malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit heeft.

Dierexperimenten geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot voortplantingstoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol in menselijke moedermelk terecht komt. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen of zuigelingen. Esomeprazol dient tijdens de borstvoeding niet te worden gebruikt.

### Vruchtbaarheid

Uit dieronderzoek met het racemisch mengsel omeprazol, oraal toegediend, blijkt geen effect met betrekking tot vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft weinig invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen. Er is melding gemaakt van bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en onscherp zicht (zelden) (zie rubriek 4.8). Als patiënten zijn getroffen, mogen zij niet rijden of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid behoren tot de bijwerkingen die het meeste worden gemeld in klinische onderzoeken (en ook op basis van gebruik van het middel nadat het in de handel is gebracht). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar met andere formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Er zijn geen bijwerkingen met betrekking tot dosering geïdentificeerd.

### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen op het geneesmiddel zijn geïdentificeerd of vermoed in het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en na het in de handel brengen. Van geen hiervan werd een verband met de dosering gevonden. De reacties zijn ingedeeld aan de hand van frequentie: zeer vaak > 1/10; vaak  $\geq 1/100$  tot < 1/10; soms  $\geq 1/1.000$  tot < 1/100; zelden  $\geq 1/10.000$  tot < 1/1.000; zeer zelden < 1/10.000; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Systeem/orgaanklasse                   | Frequentie  | Bijwerkingen                                                                                                                                               |
|----------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen     | Zelden      | Leukopenie, trombocytopenie                                                                                                                                |
|                                        | Zeer zelden | Agranulocytose, pancytopenie                                                                                                                               |
| Immuunsysteemaandoeningen              | Zelden      | Overgevoeligheidsreacties, bijv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/schok                                                                      |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | Soms        | Perifeer oedeem                                                                                                                                            |
|                                        | Zelden      | Hyponatriëmie                                                                                                                                              |
|                                        | Niet bekend | Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan met hypocalciëmie correleren. Hypomagnesiëmie kan ook met hypokaliëmie worden geassocieerd |
| Psychische stoornissen                 | Soms        | Slapeloosheid                                                                                                                                              |
|                                        | Zelden      | Ongerustheid, verwardheid, depressie                                                                                                                       |
|                                        | Zeer zelden | Agressie, hallucinaties                                                                                                                                    |
| Zenuwstelselaandoeningen               | Vaak        | Hoofdpijn                                                                                                                                                  |
|                                        | Soms        | Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid                                                                                                                    |
|                                        | Zelden      | Smaakstoornis                                                                                                                                              |
| Oogaandoeningen                        | Zelden      | Onscherp zicht                                                                                                                                             |
| Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen   | Soms        | Draaiduizeligheid                                                                                                                                          |

|                                                           |             |                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | Zelden      | Bronchospasme                                                                                                                                              |
| Maagdarmstelselaandoeningen                               | Vaak        | Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/overgeven, fundic gland poliepen (benigne)                                                     |
|                                                           | Soms        | Droge mond                                                                                                                                                 |
|                                                           | Zelden      | Stomatitis, maagdarmstelselcandidiasis                                                                                                                     |
|                                                           | Niet bekend | Microscopische colitis                                                                                                                                     |
| Lever- en galaandoeningen                                 | Soms        | Toegenomen leverenzymen                                                                                                                                    |
|                                                           | Zelden      | Hepatitis met of zonder geelzucht                                                                                                                          |
|                                                           | Zeer zelden | Leverfalen, encefalopathie in patiënten met een reeds bestaande leverziekte                                                                                |
| Huid- en onderhuidaandoeningen                            | Soms        | Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria                                                                                                               |
|                                                           | Zelden      | Alopecie, fotosensitiviteit                                                                                                                                |
|                                                           | Zeer zelden | Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) |
|                                                           | Niet bekend | Subacute cutane lupus erythematoses (zie rubriek 4.4).                                                                                                     |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen           | Soms        | Fractuur van de heup, pols of ruggengraat (zie rubriek 4.4)                                                                                                |
|                                                           | Zelden      | Artralgie en myalgie                                                                                                                                       |
|                                                           | Zeer zelden | Slapheid van de spieren                                                                                                                                    |
| Nier- en urinewegaandoeningen                             | Zeer zelden | Interstitiële nefritis; bij sommige patiënten is gelijktijdig nierfalen gemeld                                                                             |
| Voorplantingsstelsel- en borstaandoeningen                | Zeer zelden | Gynaecomastie                                                                                                                                              |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen     | Zelden      | Onwel voelen, 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

---

## 4.9 Overdosering

Tot nu toe is er zeer beperkte ervaring met doelbewuste overdosering. De symptomen die met betrekking tot 280 mg zijn beschreven, waren maagdarmsstelselsymptomen en zwakte. Enkele doses van 80 mg esomeprazol leverde niets bijzonders op. Er is geen specifiek tegengif bekend. Esomeprazol is in grote mate gebonden aan plasma-eiwitten en kan daarom niet direct worden gedialyseerd. Zoals bij elk geval van overdosering dient behandeling symptomatisch te zijn en algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden toegepast.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen en protonpompremmers, ATC-Code: A02B C05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en vermindert maagzuursecretie via een specifiek doelgericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in pariëtale cellen. De R- en S-isomeer van omeprazol vertonen een vergelijkbare farmacodynamische werking.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en is geconcentreerd en wordt omgezet in de actieve vorm in de zeer zure omgeving van de uitscheidingskanaaltjes van pariëtale cellen. Hier remt esomeprazol het enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase – de zuurpomp en remt de basale en gestimuleerde zuursecretie.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale inname van esomeprazol 20 en 40 mg treedt het effect binnen een uur op. Na herhaaldelijke toediening van eenmaal daags 20 mg esomeprazol gedurende vijf dagen, is de gemiddelde piekzuurproductie na pentagastrinestimulering met 90% verminderd indien 6 tot 7 uur gemeten na dosering op de vijfde dag.

Na vijf dagen van orale inname van 20 en 40 mg esomeprazol, bleef de pH in de maag van patiënten van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) gedurende een gemiddelde tijd van respectievelijk 13 en 17 uur boven de 4 in een periode van 24 uur. Het aandeel van patiënten met een pH in de maag boven de 4 gedurende ten minste respectievelijk 8, 12 en 16 uur was voor esomeprazol 20 mg 76%, 54% en 24%. Het betreffende aandeel voor esomeprazol 40 mg was 97%, 92% en 56%.

Met behulp van AUC als surrogaat-parameter voor concentratie in het plasma is een verband tussen remming van zuursecretie en blootstelling aangetoond.

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

Een week behandeling met esomeprazol 20 mg tweemaal daags en passende antibiotica resulteerde in een succesvolle bestrijding van *H. pylori* bij ongeveer 90% van de patiënten.

Na de bestrijdingsbehandeling hoeft er gedurende een week geen monotherapie met antisecretiegeneesmiddelen te volgen voor effectieve genezing van de ulcus en het wegnemen van symptomen in ongecompliceerde duodenumzweren.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek werden patiënten met endoscopisch bevestigde bloeding van een maagzweer gekarakteriseerd als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%) gerandomiseerd voor de toediening van esomeprazoloplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389). Na endoscopische hemostase kregen patiënten ofwel gedurende 30 minuten 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur, ofwel een placebo, gedurende 72 uur. Na de aanvankelijke periode van 72 uur kregen alle patiënten gedurende 27 dagen open-label 40 mg orale esomeprazol voor zuuronderdrukking. Het optreden van hernieuwd bloeden binnen 3 dagen was 5,9% in de groep die met esomeprazol was behandeld, vergeleken met 10,3% in de placebogroep. 30 dagen na behandeling was het optreden van hernieuwd bloeden in de groep behandeld met esomeprazol 7,7% en in de groep behandeld met een placebo 13,6%.

Gedurende de behandeling met antisecretiegeneesmiddelen neemt de concentratie gastrine in het serum toe als reactie op de verminderde zuursecretie. Ook neemt CgA toe als gevolg van een verlaagde zuurgraad in de maag. Het verhoogde niveau van CgA kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbaar gepubliceerd bewijs wijst erop dat het gebruik van protonpompremmers tussen 5 dagen en 2 weken voorafgaand aan CgA-metingen moet worden beëindigd. Dit is om het CgA-niveau (dat na behandeling met de protonpompremmer onnatuurlijk verhoogd kan zijn) naar het referentieniveau terug te brengen.

Bij zowel kinderen als volwassenen is gedurende langdurige behandeling met esomeprazol een verhoogd aantal ECL-cellen waargenomen, mogelijk gerelateerd aan het verhoogde niveau van gastrine in het serum. De bevindingen worden niet beschouwd als klinisch significant.

Er zijn meldingen gemaakt dat gedurende langdurige behandeling met antisecretiegeneesmiddelen glandulaire cysten in de maag iets vaker voorkomen. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van uitgesproken remming van zuursecretie, zijn goedaardig en lijken omkeerbaar te zijn.

Een verminderde zuurgraad in de maag door welk middel dan ook, waaronder protonpompremmers, doet de telling toenemen van maagbacteriën die normaliter in het maagdarmkanaal aanwezig zijn. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op maagdarminfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij gehospitaliseerde patiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In twee studies met ranitidine als middel voor actieve vergelijking vertoonde esomeprazol een betere werkzaamheid bij het genezen van maagzweren bij patiënten die NSAID's gebruiken, waaronder COX-2-selectieve NSAID's.

In twee studies met een placebo als vergelijkingsmiddel vertoonde esomeprazol een betere werkzaamheid bij de preventie van maagzweren en duodenumzweren bij patiënten die NSAID's gebruiken (leeftijd >60 en/of met voorgaande ulcus), waaronder COX-2-selectieve NSAID's.

#### Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij pediatrische patiënten met GORZ (<1 tot en met 17 jaar oud) die een langdurige behandeling met een protonpompremmer ondergaan, ontwikkelde zich bij 61% van de kinderen een mindere mate van ECL-cel-hyperplasie zonder bekende klinische significantie en zonder ontwikkeling van atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

---

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Esomeprazol is zuurgevoelig en wordt oraal toegediend als enterisch-gecoate korrels. *In vivo* omzetting naar het R-isomeer is verwaarloosbaar. Absorptie van esomeprazol is snel, met een piekplasmaniveau dat ongeveer 1 tot 2 uur na de dosis optreedt. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na een enkele dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na herhaalde eenmaal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de betreffende waarden respectievelijk 50% en 68%. Voedselinname zorgt voor een vertraging en vermindering van de absorptie van esomeprazol, hoewel dit geen significante invloed heeft op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

### Distributie

Het schijnbare volume van verspreiding bij stabiele omstandigheden in gezonde personen is ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwitten.

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

De onderstaande parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek weer bij mensen met een functioneel CYP2C19-enzym, normale metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkele dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van plasma is ongeveer 1,3 uur na herhaalde eenmaal daagse dosering. Esomeprazol wordt tussen doseringen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder de neiging tijdens eenmaal daagse toediening te accumuleren.

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

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht bij doseringen van maximaal 40 mg tweemaal daags. Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdsgrafiek wordt groter met herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is afhankelijk van de dosis en leidt na herhaalde toediening tot een toename in AUC die meer dan proportioneel aan de dosis is. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid wordt veroorzaakt door een vermindering in metabolisme na eerste inname en systeemklaring, waarschijnlijk veroorzaakt door remming van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of de sulfon-metaboliet hiervan.

### Bijzondere patiëntengroepen

#### *Mensen met een zwak metabolisme*

Naar schatting beschikt  $2,9 \pm 1,5\%$  van de populatie niet over functionele CYP2C19-enzymen en hebben een zwak metabolisme. Bij deze mensen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaaldelijke eenmaal daagse

toediening van 40 mg esomeprazol was het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdsgrafiek ongeveer 100% groter bij mensen met een zwak metabolisme dan bij personen met een functioneel CYP2C19-enzym (met een normaal metabolisme). De gemiddelde piekconcentratie van het plasma was verhoogd met ongeveer 60%. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

#### *Geslacht*

Na een enkele dosis van 40 mg esomeprazol is het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdsgrafiek ongeveer 30% groter bij vrouwen dan bij mannen. Na herhaaldelijke eenmaal daagse toediening wordt geen verschil ten aanzien van geslacht waargenomen. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

#### *Leverinsufficiëntie*

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met milde of gematigde leverinsufficiëntie kan zijn aangetast. De metabolische snelheid is verlaagd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, wat leidt tot een verdubbeling van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdsgrafiek van esomeprazol. Daarom mag bij patiënten met ernstige insufficiëntie een maximum van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of de belangrijkste metabolieten hiervan vertonen geen enkele neiging om bij een eenmaal daagse dosering te accumuleren.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie. Aangezien de nieren verantwoordelijk zijn voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de oorspronkelijke verbinding, verandert het metabolisme naar verwachting niet bij patiënten met nierinsufficiëntie.

#### *Ouderen*

Het metabolisme van esomeprazol is niet significant anders bij oudere personen (71 t/m 80 jaar oud).

#### *Pediatrische patiënten*

##### *Adolescenten van 12 tot 18 jaar*

Na herhaalde toediening van een dosis van 20 en 40 mg esomeprazol was de totale blootstelling (AUC) en de tijd voor het bereiken van de maximale plasmaconcentratie (T<sub>max</sub>) bij 12- tot 18-jarigen voor beide esomeprazoldoses vergelijkbaar met die bij volwassenen.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: Onderzoek naar carcinogeniteit bij ratten met het racemische mengsel heeft hyperplasie van ECL-cellen en carcinoïden in de maag aangetoond. Deze maageffecten bij ratten zijn het gevolg van langdurige en uitgesproken hypergastrinemie naast een verminderde productie van maagzuur en worden waargenomen na langdurige behandeling bij de rat met remmers van maagzuurafscheiding.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

---

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

### Inhoud van de capsule:

Suikerbolletjes (met maïszetmeel en sucrose)  
Methylcellulose  
Talk  
Titaandioxide (E171)  
Glycerolmonostearaat  
Polysorbaat 80  
Natriumlaurylsulfaat  
Copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat  
Triethylcitraat

### Omhulsel van de capsule:

Carrageenan  
Kaliumchloride  
Rood ijzeroxide (E172)  
Titaandioxide (E171)  
Hypromellose  
Zwarte drukinkt (met onder andere schellak, kaliumhydroxide en zwart ijzeroxide (E172)).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

*Blisterverpakking:* 3 jaar

*Fles:* 2 jaar. Houdbaarheid na eerste opening: 200 dagen.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

*Blisterverpakking:* Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

*Fles:* Bewaren beneden 30°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking en de fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Esomeprazol Sandoz 20 mg, harde maagsapresistente capsules is beschikbaar in:

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen:

7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 (2x45), 98 (2x49) en 100 (2x50) capsules

Witte, ondoorzichtige polyethyleenflessen (PE) met zakjes droogmiddel (silicagel) en een polyethyleendop met een veiligheids-ringsluiting:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 capsules

Esomeprazol Sandoz 40 mg, harde maagsapresistente capsules is beschikbaar in:

Aluminium/aluminium blisterverpakkingen:

7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 (2x45), en 100 (2x50) capsules

---

Witte, ondoorzichtige polyethyleenflessen (PE) met zakjes droogmiddel (silicagel) en een polyethyleendop met een veiligheids-ringsluiting:

7, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 en 500 capsules

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

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

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

### Toediening via maagsonde

1. Voeg de inhoud van een capsule toe aan ongeveer 25 of 50 ml water. (Voor sommige sondes is 50 ml water nodig om te voorkomen dat de korrels de sonde verstoppen). Doorroeren.
2. Trek de suspensie in een spuit en voeg ongeveer 5 ml lucht toe.
3. Schud de spuit hierna onmiddellijk gedurende ongeveer 2 minuten om de korrels te verspreiden.
4. Houd de spuit met de punt omhoog en controleer of de punt niet is verstopt.
5. Bevestig de spuit aan de sonde terwijl de spuit in de bovenstaande positie blijft.
6. Schud de spuit en positioneer deze met de punt omlaag. Injecteer direct 5 tot 10 ml in de sonde. Draai de spuit na de injectie om en schud deze (de spuit moet met de punt omhoog worden vastgehouden om te voorkomen dat de punt verstopt raakt).
7. Draai de spuit weer om met de punt naar beneden en injecteer onmiddellijk nog eens 5 tot 10 ml in de sonde. Herhaal deze procedure totdat de spuit leeg is.
8. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 6 indien nodig om sediment dat in de spuit is achtergebleven weg te spoelen. Voor sommige spuiten is hiervoor 50 ml water nodig.

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

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

Sandoz B.V.  
Hospitaaldreef 29  
1315 RC Almere  
Nederland

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

RVG 133875 Esomeprazol Sandoz 20 mg, harde maagsapresistente capsules  
RVG 133876 Esomeprazol Sandoz 40 mg, harde maagsapresistente capsules

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 6 maart 2025

---

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 19 september 2025