

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 1 of 17

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 22,276 mg esomeprazol magnesium trihydraat wat gelijk is aan 20 mg esomeprazol.
Elke capsule bevat 44,552 mg esomeprazol magnesium trihydraat wat gelijk is aan 40 mg esomeprazol.

Hulpstof met bekend effect:

Elke 20 mg capsule bevat 6,875 mg tot 10,065 mg sucrose.
Elke 40 mg capsule bevat 13,75 mg tot 20,13 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsules

Esomeprazol Auro 20 mg, harde maagsapresistente capsules

Lichtroze cap en lichtroze body, maat '4' harde capsule van gelatine gevuld met gebroken wit tot geel enterisch gecoate pellets met "EO" op de cap en "20" op de body geprint met zwarte inkt.

Esomeprazol Auro 40 mg, harde maagsapresistente capsules

Donkerroze cap en donkerroze body, maat '2' harde capsule van gelatine gevuld met gebroken wit tot geel enterisch gecoate pellets met "EO" op de cap en "40" op de body geprint met zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol Auro tablet is geïndiceerd bij volwassenen voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis.
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux.

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica

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

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

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

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

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 2 of 17

Esomeprazol Auro is geïndiceerd voor gebruik bij jongvolwassenen vanaf 12 jaar voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis.
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux.

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
Een maal daags 40 mg gedurende 4 weken.
Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolghtherapie aanbevolen.
- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven
Een maal daags 20 mg.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux
Een maal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door een maal daags 20 mg in te nemen. Zo nodig ('on demand') een maal daags 20 mg kan worden ingenomen. Bij patiënten die met NSAID's worden behandeld en een risico hebben op het ontwikkelen van gastrische en duodenale ulcera, wordt het gebruik van zo nodig ('on demand') voor het onder controle houden van de symptomen, niet aanbevolen.

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

- Ter genezing van een met *Helicobacter pylori* geassocieerd ulcus duodeni
 - Ter preventie van recidieven van met *Helicobacter pylori* geassocieerde peptische ulcera
- Tweemaal daags gedurende 7 dagen: 1 tablet Esomeprazol Auro 20 mg plus 1000 mg amoxicilline plus 500 mg claritromycine.

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

- Genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera
De gebruikelijke dosering is een maal daags 20 mg. De duur van de behandeling is 4-8 weken.
- Preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten
Een maal daags 20 mg.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera

40 mg een maal daags gedurende 4 weken na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 3 of 17

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

De aanbevolen startdosering is tweemaal daags 40 mg Esomeprazol Auro. Daarna dient de dosering individueel te worden aangepast en de behandeling te worden voortgezet zolang dat klinisch noodzakelijk is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens, kan de meerderheid van de patiënten onder controle worden gebracht met doses tussen 80 en 160 mg esomeprazol per dag. Bij doses van meer dan 80 mg per dag, dient de dosering verdeeld te worden en tweemaal daags te worden toegediend.

Speciale patiëntenpopulatie

Verminderde nierfunctie

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

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

Pediatrische patiënten

Jongvolwassenen vanaf twaalf jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Een maal daags 40 mg gedurende 4 weken.

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

- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven

Een maal daags 20 mg.

- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux

Een maal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door een maal daags 20 mg in te nemen.

Behandeling van een door Helicobacter pylori veroorzaakte ulcus duodeni

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

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
---------	----------

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 4 of 17

30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol Auro 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg / kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol Auro 20 mg, amoxicilline 1000 mg en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

Kinderen onder de twaalf jaar

Esomeprazol Auro mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar. Voor deze leeftijdsgroep zijn meer geschikte farmaceutische vormen beschikbaar.

Wijze van toediening

De capsules in zijn geheel doorslikken met een glas (leiding)water. De capsules niet kauwen of fijnmalen. Voor patiënten met slikproblemen kunnen de capsules ook gedispergeerd worden in een half glas (leiding)water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating rondom de korrels kan worden opgelost. Roer de capsules totdat deze uiteenvallen en drink de vloeistof met de korrels binnen 30 minuten op. Spoel het glas na met een half glas water en drink dit op. De korrels mogen niet gekauwd of fijn gemalen worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de capsules na dispergeren in (leiding)water, worden toegediend via een sonde. Het is belangrijk dat de geschiktheid van de geselecteerde spuit en sonde zorgvuldig worden getest. Voor bereidings- en toedieningsinstructies zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Onderhoudsbehandeling

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

Zo nodig ('on demand') behandeling

Patiënten die esomeprazol zo nodig ('on demand') gebruiken, moeten worden aangeraden contact op te nemen met hun arts, indien de aard van hun klachten verandert.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* moet men met mogelijke interacties met de antibiotica van de tripletherapie rekening houden. Claritromycine geeft een krachtige remming van CYP3A4; men moet derhalve rekening houden met de contra-indicaties en interacties van claritromycine, wanneer de tripletherapie wordt toegepast bij patiënten die

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 5 of 17

tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals bijvoorbeeld cisapride.

Gastro-intestinale infecties

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

Absorptie van vitamine B12

Net zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine-B12-absorptie bij langdurige behandeling.

Hypomagnesiëmie

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

Risico op fracturen

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

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

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5).

Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen met de behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 6 of 17

voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

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

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's - Serious cutaneous adverse reactions)

Ernstige cutane bijwerkingen (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 in verband met 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.

Een nieuwe challenge mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen moet een behandeling met esomeprazol ten minste vijf dagen vóór de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Hulpstoffen:

Esomeprazol Auro bevat sucrose

Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

Er zijn meldingen van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de intragastrische pH tijdens behandeling met omeprazol zou de absorptie van de proteaseremmers kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een maal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, Cmax en Cmin). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg een maal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 7 of 17

vermindering van ongeveer 30% van de atazanavir blootstelling 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 een maal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} and C_{min} van nelfinavir met 36–39% en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Methotrexaat

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

Tacrolimus

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

Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Net zoals bij andere geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Echter, voorzichtigheid is geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. Therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19

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

Diazepam

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

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 8 of 17

Fenytoïne

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

Voriconazol

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

Cilostazol

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

Cisapride

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

Warfarine

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

Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK) / farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis / 75 mg onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 40% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 14%.

In een studie met gezonde vrijwilligers werd een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel waargenomen van bijna 40% wanneer een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. Echter de maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was hetzelfde in beide groepen.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 9 of 17

Amoxicilline en kinidine

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

Naproxen of rofecoxib

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen

Esomeprazol wordt omgezet door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en het CYP3A4-remmende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 remmen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC_τ van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in deze gevallen. Aanpassing van de dosering dient echter wel te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

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

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen de 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat esomeprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is. Voor het racemisch mengsel omeprazol zijn er gegevens, afkomstig uit epidemiologische studies, over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze gaven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel (omeprazol). Bij het voorschrijven van Esomeprazol Auro aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

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

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 10 of 17

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

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

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid vallen onder de bijwerkingen die het meest gemeld zijn in klinische studies (en ook uit het gebruik sinds het op de markt is). Bovendien is het veiligheidsprofiel gelijk voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

Bijwerkingen in tabel

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing gegevens. Geen enkele bijwerking bleek dosisgerelateerd. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem Orgaan klasse	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden:	leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden:	agranulocytose, pancytopenie.
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden:	overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms:	perifeer oedeem.
	Zelden:	hyponatriëmie.
	Niet bekend:	hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	Soms:	slapeloosheid.
	Zelden:	onrust, verwardheid, depressie. Zeer zelden:
	Zeer zelden:	agressie, hallucinaties.
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak:	hoofdpijn.
	Soms:	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid.
	Zelden:	smaakstoornis.
Oogaandoeningen	Zelden:	visusstoornis.
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms:	vertigo.
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden:	bronchospasmen.
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak:	abdominale pijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne).
	Soms:	droge mond.
	Zelden:	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis. Niet

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 11 of 17

		bekend:
	Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Lever- en galaandoeningen	Soms:	toename in leverenzymen.
	Zelden:	hepatitis met of zonder geelzucht.
	Zeer zelden:	leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte.
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms:	dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria. Zelden:
	Zelden:	alopecia, fotosensibiliteit.
	Zeer zelden:	erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS).
	Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms:	heup-, pols- en wervelkolomfracturen (zie rubriek 4.4) Zelden:
	Zelden:	gewrichtspijn, myalgie.
	Zeer zelden:	spierzwakte.
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden:	interstitiële nefritis; bij enkele patiënten is gelijktijdig nierfalen gerapporteerd.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden:	gynaecomastie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden:	malaise, toegenomen 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 een opzettelijke overdosering met 280 mg esomeprazol, waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol verliepen zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, is de behandeling van overdosering ondersteunend en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompremmers, ATC-code: A02BC05

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De R- en de

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 12 of 17

S-isomeer van omeprazol hebben vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in het sterk zure milieu van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het enzym $H^+/K^+-ATPase$ (de zuerpomp) wordt geremd. Esomeprazol remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Farmacodynamische effecten

Na orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol treedt effect binnen een uur op. De gemiddelde piek-zuurproductie na pentagastrinestimulatie daalde met 90%, wanneer na herhaalde toediening gedurende 5 dagen van eenmaal daags 20 mg esomeprazol, werd gemeten op dag vijf 6-7 uur na dosering.

Na 5 dagen orale dosering van 20 en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 resp. 17 van de 24 uur boven de 4 gehouden bij patiënten met symptomatische refluxziekte. 20 mg esomeprazol houdt bij respectievelijk 76%, 54% en 24% van de patiënten gedurende minimaal 8, 12 en 16 van de 24 uur de pH boven de 4. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol zijn 97%, 92% en 56%.

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

Esomeprazol 40 mg geneest ongeveer 78% van de patiënten met reflux oesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.

Een behandeling van een week met tweemaal daags 20 mg esomeprazol en geschikte antibiotica leidt bij ongeveer 90% van de patiënten tot een succesvolle eradicatie van *Helicobacter pylori*.

Na een week eradicatiebehandeling is geen verdere behandeling met een maagzuurremmer (monotherapie) nodig voor een effectieve genezing van het ulcus en voor symptoombestrijding in geval van een ongecompliceerd ulcus duodeni.

In een gerandomiseerde, dubbel blinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een endoscopisch vastgesteld bloedend peptisch ulcus gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% and 10%) gerandomiseerd naar esomeprazol iv, oplossing voor infusie (n=375) of placebo (n=389). Na endoscopische hemostase kregen patiënten 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur of placebo voor 72 uur. Na de eerste 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg esomeprazol oraal gedurende 27 dagen voor zuurremming. Het percentage recidiefbloedingen binnen 3 dagen was 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep vergeleken met 10,3% in de placebo groep. Op 30 dagen na start van de behandeling was het percentage recidiefbloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7% ten opzichte van 13,6% in de placebo behandelde groep.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

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

Bij zowel kinderen als volwassenen op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 13 of 17

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

Tijdens onderhoudsbehandeling met maagzuurremmende middelen is een iets verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze zijn goedaardig, lijken reversibel en zijn een fysiologisch gevolg van sterke zuurremming.

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere protonpompremmers, kan een toename geven van het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maagdarmkanaal. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een geringe risicotename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid

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

In twee placebo gecontroleerde studies is aangetoond dat esomeprazol een beter effect heeft op de preventie van gastro-duodenale ulcera bij patiënten (leeftijd >60 en/of met een ulcus in de voorgeschiedenis), die NSAID's, inclusief COX-2 selectieve NSAID's, gebruikten.

Pediatrische patiënten

In een studie bij kinderen met GORZ (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een lichte graad van ECL celhyperplasie. De klinische betekenis hiervan is niet bekend en er ontstonden geen atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating in een tablet. In-vivo conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd; de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol en neemt toe tot 89% na herhaalde, een maal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. Hoewel voedselinname de absorptie van esomeprazol vertraagt en vermindert, heeft dit geen significante invloed op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

Distributie

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

Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem (CYP). Het grootste gedeelte van het metabolisme is afhankelijk van het polymorfe enzym CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxy- en demethylmetabolieten van esomeprazol. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een ander specifiek iso-enzym, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie

De hieronder vermelde parameters zijn voornamelijk representatief voor de farmacokinetiek van individuen met een goed functionerend CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'extensive metabolisers'.

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 14 of 17

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, een maal daagse toediening. Bij een maal daagse dosering wordt esomeprazol tussen de doseringsintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder enige neiging tot accumulatie.

De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de feces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Speciale patiëntenpopulaties

Poor metabolisers

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

Geslacht

Na een enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde, een maal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de doseringen van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie

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

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie zijn geen studies uitgevoerd. Omdat de nier verantwoordelijk is voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moederverbinding, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen

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

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 15 of 17

Pediatrische patiënten

Jongvolwassenen 12-18 jaar:

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de AUC en T_{max} bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide doseringen.

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 zijn bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel (omeprazol) hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Hypromellose 2910

Magnesiumcarbonaat, licht

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)

Hydroxypropylcellulose

Talk

Magnesiumstearaat

Magnesiumoxide, licht

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1) dispersie 30%

Triethylcitraat

Polysorbaat 80

Glycerolmonostearaat

Colloïdale watervrije silica

Capsule omhulsel

Titaandioxide (E171)

Rood ijzeroxide (E172)

Gelatine

Drukinkt

Schellak (E904)

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 16 of 17

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Esomeprazol Auro is verkrijgbaar in drievoudig gelamineerde, koudgeformde (Alu-Alu) blisterverpakkingen en HDPE-verpakkingen met een witte, ondoorzichtige HDPE-container, afgesloten met een witte, ondoorzichtige polypropyleen sluiting met een prop en een inductieafdichtingsvoering. Elke HDPE-container bevat silicagel als droogmiddel.

Verpakkingsmaten:

Blisterverpakking: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98 en 100 harde capsules.

HDPE flesverpakking: 28, 56, 98, 100 en 500 harde capsules.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening via een maagsonde

1. Doe de inhoud van de capsule in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en 5 ml lucht. Voor sommige sondes is het nodig in 50 ml water te dispergeren om te voorkomen dat de pellets gaan samenklonteren in de sonde.
2. Schud om de pellets te dispergeren onmiddellijk de spuit gedurende ongeveer 2 minuten.
3. Houd de spuit met de punt naar boven en check of de pellets niet in de punt zijn gaan samenklonteren.
4. Maak de spuit vast aan de sonde terwijl de spuit in de bovenstaande positie wordt gehouden.
5. Schud de spuit en houd haar met de punt naar beneden. Spuit direct 5-10 ml in de sonde. Keer na inspuiten de spuit om en schud (de spuit moet met de punt omhoog gehouden worden om samenklontering in de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en spuit direct een volgende 5-10 ml in de sonde. Herhaal deze procedure totdat de spuit leeg is.
7. Indien er nog sediment in de spuit is achtergebleven, spoel dan de spuit na door de spuit te vullen met 25 ml water en 5 ml lucht. Herhaal stap 5. Voor sommige sondes is 50 ml water nodig.

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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

Esomeprazol Auro 20 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035
Esomeprazol Auro 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135038

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

Esomeprazol Auro 20/40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 135035/135038	
Module 1 Samenvatting van de product kenmerken	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr.2607 Pag. 17 of 17

VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juli 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST