

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazole EG 20 mg maagsapresistente tabletten  
Esomeprazole EG 40 mg maagsapresistente tabletten

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat: 20 mg esomeprazol (als esomeprazol magnesium amorf).  
Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat ook maximaal 27,45 mg sucrose.

Elke tablet bevat: 40 mg esomeprazol (als esomeprazol magnesium amorf).  
Hulpstof met bekend effect:  
Elke tablet bevat ook maximaal 54,90 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

#### Maagsapresistente tablet

20 mg: roodachtig bruin tot bruin, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met 'E5' gegraveerd aan één zijde en vlak aan de andere zijde.

40 mg: roodachtig bruin tot bruin, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet met 'E6' gegraveerd aan één zijde en vlak aan de andere zijde.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazole EG maagsapresistente tabletten zijn aangewezen bij volwassenen voor:

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
  - Langetermijn behandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte

#### **In combinatie met een geschikte antibacteriële behandeling voor de eradicatie van *Helicobacter pylori***

- Genezing van duodenumulcus, te wijten aan *Helicobacter pylori*
- Preventie van peptisch ulcus recidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*

#### **Patiënten waarbij een aanhoudende therapie met NSAIDs vereist is**

- Genezing van maagulcera geassocieerd met een NSAID behandeling.
- Preventie van maag- en duodenumulcera geassocieerd met een NSAID behandeling bij risicopatiënten.

## **Vervolgbehandeling na intraveneus geïnduceerde preventie van recidief bloedingen ontstaan uit peptische ulcera.**

### **Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom**

Esomeprazole EG tabletten zijn aangewezen bij adolescenten vanaf 12 jaar voor:

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte

**In combinatie met antibiotica bij behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni.**

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

### **Dosering**

#### Volwassenen

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
40 mg 1x/dag gedurende 4 weken  
Een bijkomende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of voor hen die persisterende symptomen vertonen.
- Langetermijn behandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven  
20 mg 1x/dag
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte  
20 mg 1x/dag bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, dient de patiënt verder onderzocht te worden. Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daaropvolgende symptoomcontrole bereikt worden met 20 mg 1x/dag. Bij volwassenen kan een gebruik volgens noodzaak ("on demand") regime gevolgd worden met 20 mg 1x/dag, wanneer nodig. Bij patiënten die behandeld worden met NSAID's, met een risico van ontstaan van maag- en duodenumulcera, wordt een daaropvolgende symptoomcontrole met een "on demand" behandeling niet aangeraden.

**In combinatie met een geschikte antibacteriële behandeling voor de eradicatie van *Helicobacter pylori***

- Genezing van duodenumulcus, te wijten aan *Helicobacter pylori*
- Preventie van peptisch ulcus recidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*  
20 mg Esomeprazole EG maagsapresistente tabletten met 1 g amoxicilline en 500 mg clarithromycine, elk 2 x/dag, gedurende 7 dagen.

#### **Patiënten waarbij een aanhoudende NSAID therapie vereist is**

- Genezing van maagulcera geassocieerd met NSAID behandeling  
De gewoonlijke dosis is 20 mg éénmaal per dag. De behandelingsduur bedraagt 4-8 weken.
- Preventie van maag- en duodenumulcera geassocieerd met NSAID behandeling bij risicopatiënten  
20 mg éénmaal per dag

**Vervolgbehandeling na intraveneus geïnduceerde preventie van recidief bloedingen ontstaan uit peptische ulcera**

40 mg éénmaal per dag gedurende 4 weken na intraveneus geïnduceerde preventie van recidief bloedingen ontstaan uit peptische ulcera.

### **Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom**

De aanbevolen startdosis is Esomeprazole EG 40 mg tweemaal per dag. De dosis dient daarna individueel aangepast te worden en de behandeling dient verdergezet te worden zolang het klinisch aangewezen is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens, kan het merendeel van de patiënten gecontroleerd worden bij doses tussen 80 tot 160 mg esomeprazol per dag. Met doses boven 80 mg per dag, dient de dosis verdeeld te worden en tweemaal per dag gegeven te worden.

#### Bijzondere populaties

##### *Nierinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een verstoorde nierfunctie. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een milde tot matige verstoorde leverfunctie. Bij patiënten met een ernstige verstoorde leverfunctie mag een maximale dosis van 20 mg Esomeprazole EG maagsapresistente tabletten niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

##### *Ouderen*

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

##### Pediatrische patiënten

*Adolescenten vanaf 12 jaar*

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

40 mg 1x/dag gedurende 4 weken.

Een bijkomende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of voor patiënten die persisterende symptomen vertonen.

- Lange termijn behandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven

20 mg 1x/dag.

- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte

20 mg 1x/dag bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, dient de patient verder onderzocht te worden. Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daaropvolgende symptoomb controle bereikt worden met 20 mg 1x/dag.

#### **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
30 – 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazole EG 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg / kg lichaamsgewicht worden allemaal samen toegediend tweemaal daags gedurende één week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazole EG 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg worden allemaal samen toegediend tweemaal daags gedurende één week.

### *Kinderen jonger dan 12 jaar*

Voor de dosering bij patiënten van 1 tot 11 jaar wordt verwezen naar de SKP van andere farmaceutische vormen, bv zakjes.

### Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel ingenomen worden met vloeistof. De tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden. Voor patiënten met slikproblemen kunnen de tabletten ook gedispergeerd worden in een half glas plat water. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt, gezien de enterische omhulling kan oplossen. Roer tot de tabletten uiteenvallen en drink het glas met de pellets onmiddellijk of binnen de 30 minuten uit. Spoel het glas met een half glas water en drink het uit. De pellets mogen niet gekauwd of geplet worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken kunnen de tabletten gedispergeerd worden in niet-koolzuurhoudend water en toegediend worden via een gastrische sonde. Het is belangrijk om de geschiktheid van de gekozen spuit en sonde nauwkeurig te testen.

Voor bereidings- en toedieningsinstructies zie rubriek 6.6.

## **4.3 Contra-indicaties**

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

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

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

In aanwezigheid van enig alarmsymptoom (b.v. significant ongewild gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysphagie, haematemesis of melaena) en bij vermoeden of aanwezigheid van een maagulcus, moet maligniteit uitgesloten worden, aangezien de behandeling met Esomeprazole EG maagsapresistente tabletten de symptomen kan afzwakken en de diagnose kan vertragen.

### Langetermijn behandeling

Patiënten op een langetermijn behandeling (voornamelijk langer dan één jaar behandeld) moeten onder regelmatige surveillance worden gehouden.

### ‘On demand’-behandeling

Aan patiënten op “gebruik volgens noodzaak regime” moet de instructie worden gegeven hun arts te contacteren indien de aard van hun symptomen zou wijzigen.

### Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* moeten mogelijke geneesmiddeleninteracties voor alle componenten van de drievoudige behandeling in beschouwing worden genomen. Clarithromycine is een krachtige inhibitor van CYP3A4 en daarom dienen contra-indicaties en interacties voor clarithromycine in beschouwing te worden genomen wanneer de drievoudige behandeling wordt voorgeschreven aan patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen nemen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

### Gastrointestinale infecties

Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale 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 werd gerapporteerd bij patiënten behandeld met PPI's zoals esomeprazol gedurende ten minste drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige symptomen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd gezien worden. Bij de meeste aangetaste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die een langdurige behandeling zullen moeten volgen of die PPI's innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dienen beroepsopvolgers in de gezondheidszorg er rekening mee te houden dat zij de magnesiumgehalten moeten meten vooraleer de behandeling met PPI's te starten en regelmatig tijdens de behandeling.

### Risico op een fractuur

Protonpompinhibitoren, vooral indien gebruikt in hoge doses en gedurende langere perioden (> 1 jaar), kunnen het risico op een heup-, pols- en ruggengraatfractuur matig verhogen, hoofdzakelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatiestudies suggereren dat protonpompinhibitoren het globale risico op een fractuur kunnen verhogen met 10-40%. Een deel van deze verhoging kan te wijten zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die het risico lopen op osteoporose dienen verzorgd te worden conform de huidige klinische richtlijnen en dienen op een adequate manier 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 Esomeprazole EG 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 aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdelijk wordt geacht, wordt een nauwgezette klinische opvolging aanbevolen in combinatie met een verhoging van de atazanavir dosis naar 400 mg met 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg mag niet overschreden worden.

Esomeprazol inhibeert CYP2C19. Wanneer met een behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt moet er rekening gehouden worden met de mogelijke interacties met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er wordt een interactie waargenomen tussen clopidogrel en omeprazole (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel wordt het samengaan gebruik van esomeprazol en clopidogrel afgeraden.

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor een behandeling volgens noodzaak, moeten de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen, ten gevolge van fluctuerende plasmaconcentraties van esomeprazol, in beschouwing worden genomen (zie rubriek 4.5).

### Sucrose

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

### Natrium

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

### 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 Esomeprazole EG 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.

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

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

#### Protease-inhibitoren

Er is interactie gebleken tussen omeprazol en enkele andere protease-inhibitoren. Het klinisch belang van en het mechanisme achter deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Een stijging van de pH in de maag tijdens een behandeling met omeprazol kan een wijziging veroorzaken in de absorptie van de protease-inhibitoren. Er zijn andere interactiemechanismen mogelijk via inhibitie van CYP 2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir werd een stijging vastgesteld van het serumniveau wanneer deze samen met omeprazol gegeven worden en gelijktijdige toediening is dus niet aangewezen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg 1x/dag) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een significante verlaging van de blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% verlaging van AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$ ). Een verhoging van de atazanavir dosis naar 400 mg kon de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet compenseren. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg 1x/ dag) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een verlaging van ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir in vergelijking met de waargenomen blootstelling met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir 1x/dag zonder 20 mg omeprazol 1x/dag. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg 1x/dag) resulteerde in een verlaging van de gemiddelde nelfinavir AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  met 36-39% en de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  voor de farmacologische actieve metaboliet M8 daalde met 75-92%. Door de gelijkaardige farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazole en esomeprazol wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aangewezen (zie rubriek 4.4) en is een gelijktijdige toediening van esomeprazol en nelfinavir contra-geïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (gelijklopend met ritonavir), werd een stijging (80-100%) vastgesteld van het serumniveau bij gelijktijdige toediening met omeprazol (40 mg 1x/dag). Een behandeling met 20 mg omeprazol 1x/dag toonde geen effect op de blootstelling aan darunavir (gelijklopend met ritonavir) en amprenavir (gelijklopend met ritonavir). Een behandeling met 20 mg esomeprazol 1x/dag toonde geen effect op de blootstelling aan amprenavir (hetzij wel hetzij niet gelijklopend met ritonavir). Een behandeling met 40 mg omeprazol 1x/dag toonde geen effect op de blootstelling aan lopinavir (gelijklopend met ritonavir).

#### Methotrexaat

Bij gelijktijdig gebruik met PPI's werd 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 serumspiegels van tacrolimus 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.

Bij gezonde proefpersonen verhoogde de gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg dagelijks) en digoxine de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10 % (tot 30 % bij twee op tien proefpersonen). Digoxinetoxiciteit werd zelden gerapporteerd. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer esomeprazol in hoge doses toegediend wordt aan oudere patiënten. De controle inzake de toediening van digoxine aan therapeutische doses dient dan ook versterkt te worden.

#### Geneesmiddelen door CYP2C19 gemetaboliseerd

Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste enzyme in het metabolisme van esomeprazol. Wanneer esomeprazol aldus wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, enz., kunnen de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen verhoogd zijn en kan een dosisreductie nodig zijn. Dit moet in het bijzonder in beschouwing worden genomen wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor "behandeling volgens noodzaak".

#### Diazepam

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

#### Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol met fenytoïne resulteerde in een toename met 13 % van de dalplasmaconcentraties van fenytoïne bij epileptici. Er wordt aangeraden de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren wanneer met een behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt.

#### Voriconazole

Omeprazol (40 mg 1x/dag) deed de  $C_{max}$  en  $AUC_{\tau}$  van voriconazol (een CYP2C19 substraat) toenemen met respectievelijk 15% en 41%.

#### Cilostazol

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

#### Cisapride

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

#### Warfarine

Gelijktijdige toediening in een klinische studie van 40 mg esomeprazol aan patiënten behandeld met warfarine toonde aan dat de stollingstijden binnen de aanvaarde grenzen lagen. Er waren echter postmarketing enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR bij gelijktijdige behandeling. Monitoring is aangeraden bij het starten en beëindigen van een gelijktijdige behandeling met esomeprazol gedurende een behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten.

#### 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 dosiscombinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, tenopzichte van alleen clopidogrel. De maximale (ADP-geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was echter dezelfde in beide groepen.

Zowel observationele als klinische studies meldden inconsistente gegevens aangaande de klinische implicaties van een PK/PD-interactie van esomeprazol op vlak van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. Uit voorzorg dient het gelijktijdige gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

#### Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

##### *Amoxicilline of kinidine*

Voor esomeprazol werden geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine aangetoond.

##### *Naproxen ofwel rofecoxib*

Studies die de gelijktijdige toediening van esomeprazol en ofwel naproxen ofwel rofecoxib evalueerden, hebben geen enkele klinisch relevante farmacokinetische interactie aangetoond tijdens korte termijn studies.

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

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

Esomeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4 inhibitor, clarithromycine (500 mg 2x/dag), resulteerde in een verdubbeling van de AUC aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een inhibitor van zowel CYP2C19 en CYP3A4 kan resulteren in een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. De CYP2C19 en CYP3A4 inhibitor voriconazol deed de AUC<sub>τ</sub> van omeprazol met 280% toenemen. Een dosisaanpassing van esomeprazol is doorgaans niet nodig in beide gevallen. Een dosisaanpassing moet echter overwogen worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en wanneer een behandeling op lange termijn is aangewezen.

##### *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 verlaging van de esomeprazolspiegels in het serum door het metabolisme van esomeprazol te verhogen.

#### Pediatrische populatie

Interactiestudies werden alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van Esomeprazole EG bij zwangere vrouwen beschikbaar. De gegevens van het racemisch mengsel omeprazol bij een groot aantal blootgestelde zwangerschappen afkomstig van epidemiologische studies tonen geen misvormingen en foetotoxische effecten aan. Dierproeven met esomeprazol tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling.

Dierproeven met het racemisch mengsel tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van esomeprazol.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### Borstvoeding

Het is niet geweten of esomeprazol in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol op pasgeborenen/zuigelingen. Daarom mag Eesomeprazole EG niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, oraal toegediend, hadden geen gevolgen voor wat de vruchtbaarheid betreft.

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

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

### **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 tijdens het gebruik sinds het op de markt is). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor de verschillende formuleringen, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patientenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

#### Bijwerkingen in tabel

Volgende bijwerkingen werden in het klinische studieprogramma en postmarketing voor esomeprazol waargenomen of vermoed. Geen enkel effect was dosisafhankelijk. De bijwerkingen worden volgens frequentie gerangschikt: 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 ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Systeem/orgaanklassen</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoelighedsreacties zoals koorts, angioedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriemie
	Niet bekend	Hypomagnesiemie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiemie kan gepaard gaan met hypocalciemie. Hypomagnesiemie kan ook met hypokaliemie geassocieerd zijn.

Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie, verwarring, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Zelden	Troebel zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/braken, fundic gland poliepen (benigne)
	Soms	Droge mond
	Zelden	Stomatitis, gastrointestinale candidiase
	Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Toegenomen leverenzymen
	Zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met vooraf bestaande ernstige leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Soms	Fracturen van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Arthralgie, myalgie
	Zeer zelden	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	Interstitiele nefritis; bij sommige patiënten werd gelijktijdig nierfalen gerapporteerd
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen zweten

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG) – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

## 4.9 Overdosering

Tot op heden is er zeer beperkte ervaring met opzettelijke overdosering. De symptomen die beschreven werden in verband met 280 mg waren gastrointestinale symptomen en zwaktegevoel. Eénmalige doses van 80 mg esomeprazol waren zonder bijwerkingen. Er is geen specifiek antidoot bekend. Esomeprazol is in sterke mate aan plasmaproteïnen gebonden en is daarom niet gemakkelijk dialyseerbaar. Zoals steeds in geval van overdosering, dient de behandeling symptomatisch te zijn en algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden aangewend.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, protonpompinhibitoren, ATC-code: A02B C05

Esomeprazol is het S-isomeer van omeprazol en vermindert de maagzuursecretie door een specifiek gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke inhibitor van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het R- en S-isomeer van omeprazol hebben een gelijkaardige farmacodynamische werking.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base. Het wordt geconcentreerd en tot de actieve vorm omgezet in het zeer zure milieu van de secreterende kanaaltjes van de pariëtale cel waar het enzym H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> - ATPase - de protonpomp – geïnhibeerd wordt en het inhibeert zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale dosering met esomeprazol 20 mg en 40 mg, vangt het effect aan binnen een uur.

Na herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol éénmaal per dag gedurende vijf dagen, is de gemiddelde zuur-output piek na stimulatie met pentagastrin gedaald met 90%, wanneer gemeten 6 – 7 uur na toediening op dag vijf.

Na orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol gedurende vijf dagen, werd bij symptomatische GORZ-patiënten over een periode van 24 uur een intragastrische pH>4 behouden, gedurende gemiddeld 13 en 17 uur, respectievelijk. Het deel patiënten bij wie een intragastrische pH>4 werd behouden gedurende ten minste 8, 12 en 16 uur, was voor esomeprazol 20 mg respectievelijk 76%, 54% en 24%. Overeenkomstige percentages voor esomeprazol 40 mg waren 97%, 92% en 56%.

Gebruik makend van AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, werd een verband aangetoond tussen de inhibitie van zuursecretie en blootstelling.

Genezing van refluxoesofagitis met esomeprazol 40 mg treedt na 4 weken op bij ongeveer 78% van de patiënten en na 8 weken bij 93%.

Een week behandeling met esomeprazol 20 mg 2x/dag en geschikte antibiotica resulteert in een succesvolle uitroeiing van *H. pylori* bij ongeveer 90% van de patiënten.

Na een eradicationbehandeling gedurende één week is er geen noodzaak voor een daaropvolgende monotherapie met antisecretoire geneesmiddelen voor de effectieve ulcusgenezing en het verdwijnen van de symptomen bij ongecompliceerde duodenumulcera.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een door endoscopie bevestigde bloedende peptische ulcus, die werd ingedeeld als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%), gerandomiseerd om esomeprazol oplossing voor intraveneuze infusie (n=375) of placebo (n=389) te krijgen. Na endoscopische hemostase kregen de

patiënten ofwel 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur, ofwel placebo gedurende 72 uur. Na de initiële periode van 72 uur kregen alle patiënten openlabel 40 mg oraal esomeprazol gedurende 27 dagen als zuurremmer. Het percentage van recidief bloedingen binnen de 3 dagen bedroeg 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep, ten opzichte van 10,3% in de placebogroep. Dertig dagen na de behandeling bedroeg het percentage van recidief bloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7%, ten opzichte van 13,6% in de placebogroep.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt serumgastrine toe, als reactie op de verminderde zuursecretie. Verder neemt het CgA toe als gevolg van een verminderde hoeveelheid zuur in de maag. Het verhoogde CgA-gehalte kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. 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.

Een verhoogd aantal ECL cellen, mogelijk gerelateerd aan de verhoogde serum gastrinewaarden, werd waargenomen bij zowel de pediatrie populatie als volwassenen tijdens een langetermijnbehandeling met esomeprazol. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens behandelingen op lange termijn met antisecretorische geneesmiddelen, werd melding gemaakt van een enigszins verhoogde frequentie van kysten van de maagklieren. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken inhibitie van de zuursecretie. Ze zijn goedaardig en blijken reversibel te zijn.

Een verminderde zuurtegraad van de maag als gevolg van enigerlei wijze, protonpompinhibitoren inbegrepen, verhoogt het aantal bacteriën dat normaal in het maag-darmstelsel aanwezig is. Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale infecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter*. en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Klinische werkzaamheid

In twee studies met ranitidine als actieve comparator, vertoonde Eesomeprazole EG maagsapresistente tablet een beter effect op de genezing van maagulcera bij patiënten die NSAIDs innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAIDs.

In twee studies met placebo als comparator, vertoonde Eesomeprazole EG maagsapresistente tablet een beter effect op de preventie van maag- en duodenumulcera bij patiënten (> 60 jaar en/of met voorgeschiedenis van een ulcus) die NSAIDs innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAIDs.

#### Pediatrie patiënten

In een studie bij pediatrie patiënten 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 zonder bekende klinische betekenis en zonder ontwikkeling van atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Eesomeprazol is labiel in zuur milieu en wordt oraal toegediend onder de vorm van enterisch omhulde granulen in een tablet. *In vivo* conversie naar het R-isomeer is verwaarloosbaar. De absorptie van esomeprazol is snel, met piekplasmawaarden ongeveer 1 – 2 uur na toediening. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 64% na een enkele dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na

herhaalde toediening van een éénmalige dagelijkse dosis. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%.

Inname van voedsel vertraagt en vermindert de absorptie van esomeprazol, hoewel dit geen significante invloed heeft op het effect van esomeprazol op de intragastrische zuurtegraad.

#### Distributie

Het schijnbaar distributievolume bij steady-state is ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht voor gezonde personen. Esomeprazol is voor 97% aan plasmaproteïnen gebonden.

#### Biotransformatie

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

#### Eliminatie

De hieronder vermelde parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek weer van patiënten met een functioneel CYP2C19 enzym, snelle metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/h na een éénmalige dosis en ongeveer 9 l/h na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd van esomeprazol bedraagt ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening van een éénmalige dagelijkse dosis. Esomeprazol wordt tussen toedieningen in volledig uit het plasma geëlimineerd en er is geen neiging tot accumulatie bij éénmaal daagse toediening.

De belangrijkste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 80 % van een orale esomeprazol dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden, de rest in de faeces. Minder dan 1% van de moedermolecule wordt in de urine teruggevonden.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol werd bestudeerd bij doses tot 40 mg tweemaal per dag. De “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)” neemt toe met herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een meer dan dosis proportionele verhoging in AUC na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is te wijten aan een vermindering van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfon metaboliet.

#### Bijzondere patiëntenpopulatie

##### *Trage metaboliseerders*

Bij ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19 enzym en zij worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen wordt het metabolisme waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde éénmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol, was bij trage metaboliseerders de gemiddelde “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)” 100% hoger dan bij personen met het functioneel CYP2C19 enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

##### *Geslacht*

Na een eenmalige dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen. Geen geslachtsgebonden verschillen werden waargenomen na herhaalde éénmaal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

##### *Leverinsufficiëntie*

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met milde tot matige leverdysfunctie kan verstoord zijn. De metabolisatiesnelheid is verlaagd bij patiënten met ernstige leverdysfunctie, wat resulteert in een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Daarom mag een maximum van 20 mg niet overschreden worden bij patiënten met ernstige dysfunctie. Esomeprazol, noch zijn belangrijkste metabolieten, tonen enige neiging tot accumulatie bij éénmalige dagelijkse toediening.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde nierfunctie. Aangezien de nier verantwoordelijk is voor de excretie van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moedermolecule, wordt niet verwacht dat het metabolisme van esomeprazol zal wijzigen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Ouderen*

Het metabolisme van esomeprazol is niet significant gewijzigd bij ouderen (71 – 80 jaar).

#### *Pediatrische patiëntenpopulatie*

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

Na herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg doses van esomeprazol, waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd nodig om de maximale geneesmiddelenplasmaconcentratie te bereiken ( $T_{max}$ ) bij 12-18 jarigen vergelijkbaar met deze bij volwassenen voor beide doses esomeprazol.

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

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderstaande bijwerkingen werden niet waargenomen in klinische studies, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de klinische blootstellingsniveaus en zouden relevant kunnen zijn voor klinische doelstellingen: In carcinogeniciteitsstudies bij de rat met het racemisch mengsel werden hyperplasie en carcinoiden van ECLcellen in de maag waargenomen. Deze effecten t.h.v. de maag bij de rat zijn het resultaat van een aanhoudende en uitgesproken hypergastrinemie, secundair aan een gereduceerde maagzuurproductie en worden waargenomen na een lange termijn behandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie bij de rat.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### *20 mg en 40 mg tabletten*

##### *Tabletkern*

Hydroxypropylcellulose (E463)

Crospovidon (type A)

##### *Omhuiling*

Povidon (K30)

Macrogol-400

Macrogol-4000

Macrogol 6000

Hypromelloseftalaat (HP-55S)

Hypromelloseftalaat (HP-50)

Diethylftalaat

Hydroxypropylcellulose (E463)

Microkristallijne cellulose (PH 101)

Microkristallijne cellulose (PH 112)

Crospovidon (type B)

Natriumstearylfumaraat

Opadry 03B86651 bruin (*HMPC 2910/Hypromellose 6cP, Titaandioxide (E171), Macrogol/PEG 400, Rood Ijzeroxide (E172)*)  
Suikersferen (sucrose en maïszetmeel)  
Talk (E553b)

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

## 6.3 Houdbaarheid

OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking: 3 jaar  
OPA-Al-PE-dessicant-HDPE/Al-blisterverpakking: 3 jaar

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.  
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking (blisterverpakking) ter bescherming tegen vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

20 mg en 40 mg:  
OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking met 14, 28, 56, 98 en 100 tabletten  
OPA-Al-PE-dessicant-HDPE/Al-blisterverpakking met 14, 28, 56, 98 en 100 tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### Toediening via gastrische sonde

1. Plaats de tablet in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht. Voor sommige sondes is een dispersie in 50 ml water nodig om te verhinderen dat de pellets de tube zouden verstopen.
2. Schud de spuit onmiddellijk gedurende ongeveer 2 minuten om de tablet te dispergeren.
3. Houd de spuit met de punt omhoog en ga na of de punt niet verstopt is.
4. Bevestig de spuit op de sonde terwijl de bovenvermelde positie behouden blijft.
5. Schud de spuit en houd ze met de punt naar beneden. Injecteer onmiddellijk 5-10 ml in de sonde. Keer de spuit om na injectie en schud (de spuit moet met de punt omhoog worden gehouden om verstopping van de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en injecteer onmiddellijk opnieuw 5-10 ml in de sonde. Herhaal deze werkwijze tot de spuit leeg is.
7. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 5 indien nodig om elk sediment dat achterblijft in de spuit weg te spoelen. Voor sommige sondes is 50 ml water nodig.

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

EG (Eurogenerics) NV  
Heizel Esplanade b22  
1020 Brussel

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Esomeprazole EG 20 mg:

OPA-Al-PE-dessicant-HDPE/Al-blisterverpakking BE393477

OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking: BE477075

Esomeprazole EG 40 mg:

OPA-Al-PE-dessicant-HDPE/Al-blisterverpakking: BE393486

OPA-Al-PVC/Al-blisterverpakking: BE477084

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 31/05/2011

Datum van laatste verlenging: 18/08/2015

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

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2021

Datum van herziening van de tekst: 11/2020