

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazole AB 20 mg maagsapresistente tabletten  
Esomeprazole AB 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 bruine tot bruine, ovale, biconvexe, filmomhulde tablet, met 'E5' gegraveerd aan één zijde en glad aan de andere zijde.

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

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazole AB maagsapresistente tabletten zijn bij volwassenen aangewezen voor:

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

- 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 eradicaie van *Helicobacter pylori***

- genezing van duodenumulcus, te wijten aan *Helicobacter pylori*
- preventie van recidieven van ulcus pepticum bij patiënten met ulcus te wijten aan *Helicobacter pylori*.
- **Patiënten die een voortgezette NSAID-behandeling nodig hebben** 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 recidiefbloedingen ontstaan uit peptische ulcera.**

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

Esomeprazole AB maagsapresistente tabletten zijn bij adolescenten vanaf 12 jaar aangewezen voor:

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

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis;
- langetermijn behandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter preventie van recidieven;
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORD).

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

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

### Dosering

#### Volwassenen

### **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 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 (GORD)

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, meteen risico van ontstaan van maag- en duodenumulcera, wordt een daaropvolgende symptoomcontrole met een "on demand" behandeling niet aangeraden

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

- genezing van duodenumulcus, te wijten aan *Helicobacter pylori*
- preventie van recidieven van ulcus pepticum bij patiënten met ulcus te wijten aan *Helicobacter pylori*

Esomeprazol tablet 20 mg 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 maag- en duodenumulcera 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 recidiefbloedingen 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 één Eesomeprazole AB maagsapresistente tablet 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.

### Speciale populaties

#### **Patiënten met afgenomen nierfunctie**

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

#### **Patiënten met afgenomen leverfunctie**

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met een milde tot matige afgenomen leverfunctie. Bij patiënten met een ernstige afgenomen leverfunctie mag een maximale dosis van een esomeprazol tablet van 20 mg 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.
- 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.

#### **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: Eesomeprazol tablet 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 tablet 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
---------	---

### **Kinderen jonger dan 12 jaar**

Voor dosering bij patiënten van 1 tot 11 jaar wordt verwezen naar de Samenvatting van de productkenmerken van andere farmaceutische vormen, b.v. zakje.

#### 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 ongewenst gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysphagie, haematemesis of melaena) en bij vermoeden of aanwezigheid van een maagulcus, moet maligniteit uitgesloten worden, aangezien de behandeling met een esomeprazol tablet de symptomen kan afzwakken en de diagnose kan vertragen.

#### Lange termijn gebruik

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

#### Gebruik volgens noodzaak regime

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

#### 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 is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPIs) zoals esomeprazol gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden. Deze symptomen kunnen echter ongemerkt beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvulling van magnesium en het staken van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die tegelijk met PPI's digoxine gebruiken of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld diuretica), dienen zorgverleners te overwegen om het magnesiumgehalte voor de start van de PPI-behandeling en periodiek tijdens de behandeling te meten.

### Risico op fracturen

Protonpompremmers kunnen, vooral bij gebruik van hoge doses en gedurende een lange behandelduur (>1 jaar), een bescheiden verhoging van het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen geven, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieve studies wijzen erop dat protonpompremmers het totale risico op fracturen kunnen verhogen met 10-40%. Een deel van deze toename kan het gevolg zijn van andere risicofactoren. Patiënten met risico op osteoporose dienen zorg, volgens de huidige behandelrichtlijnen, te ontvangen en zij moeten een juiste inname van vitamine D en calcium hebben.

### 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 AB 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 een nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de atazanavir dosis naar 400 mg 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 voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

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 problemen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### Natrium

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

#### Interferentie met laboratorium testen

Een verhoogde spiegel van chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet een behandeling met esomeprazole ten minste 5 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**

##### Proteaseremmers

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 CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir werd een daling 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 300mg 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 300mg 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 metabooliet M8 daalde 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 en nelfinavir gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend 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 (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Een behandeling met 20 mg esomeprazol 1x/dag toonde geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdige behandeling met ritonavir). Een behandeling met 40 mg omeprazol 1x/dag toonde geen effect op de blootstelling aan lopinavir ((met gelijktijdige behandeling met ritonavir).

##### Methotrexaat

Bij gelijktijdig gebruik met PPI's is bij enkele patiënten een toename van de methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan het noodzakelijk zijn een tijdelijk staken van esomeprazol te overwegen.

##### Tacrolimus

Gerapporteerd is dat gelijktijdige toediening van esomeprazol de serumspiegels van tacrolimus verhoogt. 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 de behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij 2 op 10 personen). Digoxinetoxiciteit werd zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden in geval van toediening van hoge dosissen esomeprazol aan oudere patiënten. De therapeutische opvolging van digoxine moet dan verscherpt 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 en fenytoïne resulteerde in een toename met 13% van de dalplasmaconcentraties van fenytoïne bij epileptici. Het wordt aangeraden de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren wanneer met een behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt.

#### Voriconazol

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

#### Cilostazol

Omeprazol en ook 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 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 metabooliet 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 metabooliet 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 de clopidogrel en de clopidogrel + gecombineerde (esomeprazol + ASA) 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

##### *Amoxicilline en kinidine*

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

##### *Naproxen of 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 remmen

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 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 gekend is dat ze de CYP2C19, CYP3A4 of beiden induceren (zoals rifampicin en St Johanneskruid) kunnen leiden tot verminderde esomeprazol serumwaarden door verhoogd esomeprazol metabolisme.

#### Pediatrie patiënten

Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

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

### Zwangerschap



Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik met Esomeprazole AB 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 het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1.000 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 bij pasgeborenen/zuigelingen. Daarom mag esomeprazol 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 (zie rubriek 4.8). Indien dit zich voordoet, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid 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, therapeutische indicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

#### Lijst van bijwerkingen

Volgende bijwerkingen werden in het klinische studie-programma en postmarketing voor esomeprazol waargenomen of vermoed. Geen enkel effect was dosisafhankelijk. De bijwerkingen worden volgens frequentie gerangschikt (zeer vaak  $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $<1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$  tot  $1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $<1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

#### **Bloed- en lymfestelselaandoeningen**

Zelden: leukopenie, trombocytopenie

Zeer zelden: agranulocytose, pancytopenie

#### **Immuunsysteemaandoeningen**

Zelden: overgevoelighedsreacties zoals koorts, angioedeem en anafylactische reactie/shock

#### **Voedings- en stofwisselingsstoornissen**

Soms: perifere oedeem

Zelden: hyponatriëmie

Niet bekend: hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4): ernstige hypomagnesie kan gelinkt zijn aan hypocalcemie. Hypomagnesiëmie kan ook worden geassocieerd met hypokaliëmie.

### **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

### **Maagdarmsstelselaandoeningen**

Vaak: abdominale pijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/braken, fundic gland poliepen (benigne)

Soms: droge mond

Zelden: stomatitis, gastro-intestinale candidiasis

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 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 bindweefselaandoeningen**

Soms: breuk van de heup, pols of wervelkolom (zie rubriek 4.4)

Zelden: arthralgie, myalgie

Zeer zelden: spierzwakte

### **Nier- en urinewegaandoeningen**

Zeer zelden: interstitiële 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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel Madou

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@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. Eesomeprazol 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: Geneesmiddelen voor voor zuurgerelateerde aandoeningen , 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 GORD 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 esomeprazole iv, 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 open-label 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 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 5 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, mogelijks gerelateerd aan de verhoogde serum gastrinewaarden, werd waargenomen bij kinderen en volwassenen tijdens een langetermijn behandeling 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 een esomeprazol 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 een esomeprazol 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.

#### Pediatrische populatie

In een studie bij kinderen met GORD (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 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. Esomeprazole wordt tussen toedieningen in volledig uit het plasma geëlimineerd en er is geen neiging tot accumulatie bij eenmaal 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 feces. 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-passmetabolisme 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 esomeprazol metabolisme waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde éénmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol, was bij trage metaboliseerders de gemiddelde AUC 100% hoger dan bij personen met het functioneel CYP2C19 enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties 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 patiënten

#### *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 geneesmiddelen plasmaconcentratie 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 (omeprazole) werden hyperplasie en carcinoïden van ECL-cellen 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 langetermijn 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)  
Crosopovidon (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-PE-dessicant-HDPE/AL blisterverpakkingen: 3 jaar

Polyamide-AL-PVC-AL koudgevormde folie blisterverpakkingen: 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-PE-dessicant-HDPE/AL blisterverpakkingen en .

Polyamide-AL-PVC-AL koudgevormde folie blisterverpakkingen van 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 en 100 tabletten.

Het is mogelijk dat 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 verstoppen.
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

Aurobindo N.V., E. Demunterlaan 5 box 8 – 1090 Brussel

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

Esomeprazole AB 20 mg:

BE391474 (OPA-AL-PE-dessicant-HDPE/AL blisterverpakkingen)

BE469324 (Polyamide-AL-PVC-AL koudgevormde folie blisterverpakkingen)

Esomeprazole AB 40 mg:

BE391483(OPA-AL-PE-dessicant-HDPE/AL blisterverpakkingen)

BE469333 (Polyamide-AL-PVC-AL koudgevormde folie blisterverpakkingen)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 09/02/2011

Datum van laatste hernieuwing: 22/01/2016

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 03/2021.

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2021.