

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazole Viatris 20 mg harde maagsapresistente capsules  
Esomeprazole Viatris 40 mg harde maagsapresistente capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg esomeprazol (als esomeprazol magnesium).  
Elke capsule bevat 40 mg esomeprazol (als esomeprazol magnesium).

Hulpstof met bekend effect:

Elke capsule bevat tot 45,58 mg sucrose.  
Elke capsule bevat tot 91,16 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

20 mg:

Witte tot crèmekleurige pellets in harde gelatinecapsules van (ongeveer) 15,8 mm ± 0,4 mm lang en 5,85 mm ± 0,03 mm breed met een roze dop en een roze romp, bedrukt met 'Mylan' en daaronder 'EM 20' in zwarte inkt op de dop en de romp.

40 mg:

Witte tot crèmekleurige pellets in harde gelatinecapsules van (ongeveer) 19,3 mm ± 0,4 mm lang en 6,93 mm ± 0,03 mm breed met een bruine dop en een bruine romp, bedrukt met 'Mylan' en daaronder 'EM 40' in zwarte inkt op de dop en de romp.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazole Viatris is geïndiceerd voor:

#### Volwassenen

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen oesofagitis ter preventie van recidieven
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)

##### **In combinatie met een geschikt antibacterieel therapeutisch schema voor de eradicatie van *Helicobacter pylori***

- Genezing van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakt duodenumulcus
- Preventie van peptisch ulcus recidieven bij patiënten met door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcera.

##### **Patiënten waarbij een aanhoudende therapie met NSAID's vereist is**

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

Langdurige behandeling na *i.v.* geïnduceerde preventie van recidiefbloeding van peptische ulcera.

### **Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom**

Adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen oesofagitis ter preventie van recidieven
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale-refluxziekte (GERD)

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

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

### **Dosering**

Volwassenen

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
40 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken.  
Een aanvullende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen bij patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of die persisterende symptomen vertonen.
- Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen oesofagitis ter preventie van recidieven  
20 mg eenmaal per dag.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)  
20 mg eenmaal per dag bij patiënten zonder oesofagitis. Als de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder worden onderzocht. Zodra de symptomen genezen zijn, kan verdere controle van de symptomen worden verkregen met 20 mg eenmaal per dag. Een “gebruik volgens noodzaak” schema kan worden gebruikt met inname van 20 mg eenmaal per dag indien nodig. Bij patiënten die met NSAID's worden behandeld en een risico lopen op ontwikkeling van een maag- of duodenumulcus, wordt verdere controle van de symptomen met een “gebruik volgens noodzaak” schema niet aanbevolen.

**In combinatie met een geschikt antibacterieel therapeutisch schema voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori***

- Genezing van door *Helicobacter pylori* veroorzaakt duodenumulcus  
en
- Preventie van peptisch ulcus recidieven bij patiënten met door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcera.

20 mg Esomeprazole Viatrix met 1 g amoxicilline en 500 mg clarithromycine, elk tweemaal per dag gedurende 7 dagen.

**Patiënten waarbij een aanhoudende therapie met NSAID's vereist is**

- Genezing van maagulcera geassocieerd met een NSAID behandeling  
De aanbevolen dosering is 20 mg eenmaal per dag. De duur van de behandeling is 4-8 weken.

- Preventie van maag- en duodenumulcera geassocieerd met een NSAID behandeling bij risicopatiënten  
20 mg eenmaal per dag.

### **Langdurige behandeling na *i.v.* geïnduceerde preventie van recidiefbloeding van peptische ulcera.**

40 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken na *i.v.* geïnduceerde preventie van recidiefbloeding van peptische ulcera.

### **Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom**

De aanbevolen initiële dosering is Esomeprazole Viatris 40 mg tweemaal per dag. De dosering moet daarna voor elke patiënt afzonderlijk worden aangepast en de behandeling moet worden voortgezet zolang dat klinisch aangewezen is. Op grond van de beschikbare klinische gegevens kunnen de meeste patiënten worden gecontroleerd met een dosering van 80 tot 160 mg esomeprazol per dag. In geval van een dosering van meer dan 80 mg per dag moet die worden verdeeld en tweemaal per dag worden gegeven.

### Bijzondere patiëntenpopulaties

#### **Verminderde nierfunctie**

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Gezien de beperkte ervaring bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van dergelijke patiënten (zie rubriek 5.2).

#### **Verminderde leverfunctie**

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een lichte tot matige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie mag een maximumdosering van 20 mg Esomeprazole Viatris niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

#### **Ouderen**

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij ouderen.

#### **Pediatrische populatie**

##### Adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar

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

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis  
40 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken.  
Een aanvullende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen bij patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of die persisterende symptomen vertonen.
- Langetermijnbehandeling van patiënten met een genezen oesofagitis ter preventie van recidieven  
20 mg eenmaal per dag.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GERD)  
20 mg eenmaal per dag bij patiënten zonder oesofagitis. Als de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, moet de patiënt verder worden onderzocht. Zodra de symptomen genezen zijn, kan verdere controle van de symptomen worden verkregen met 20 mg eenmaal per dag.

#### **Behandeling van duodenumulcus veroorzaakt door *Helicobacter pylori***

Bij de keuze van een geschikte combinatietherapie moet aandacht worden gegeven aan de officiële nationale, regionale en plaatselijke richtlijnen betreffende bacteriële resistentie, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en een geschikt gebruik van antibacteriële middelen. De behandeling moet plaatsvinden onder de supervisie van een specialist.

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazole Viatris 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden alle tegelijk toegediend tweemaal per dag gedurende één week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazole Viatris 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg worden alle tegelijk toegediend tweemaal per dag gedurende één week.

### Kinderen jonger dan 12 jaar

Er zijn andere galenische vormen van dit geneesmiddel die geschikter kunnen zijn voor kinderen.

### **Wijze van toediening**

Voor oraal gebruik. De capsules moeten in hun geheel met vloeistof worden ingeslikt. De capsules mogen niet worden gekauwd of geplet. Bij patiënten die moeite hebben met slikken, kunnen de capsules ook worden geopend en kunnen de pellets in een half glas niet-bruisend water worden gedaan. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt omdat anders de enterische omhulling zou kunnen oplossen. Drink de vloeistof met de pellets onmiddellijk of binnen 30 minuten op. Spoel het glas met een half glas water en drink het uit. De pellets mogen niet worden gekauwd of geplet.

Bij patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de capsules worden geopend en kunnen de pellets in niet-bruisend water worden gedaan en worden toegediend via een maagsonde. Het is belangrijk zorgvuldig te testen of de geselecteerde spuit en sonde geschikt zijn. Voor instructies voor de bereiding en de toediening zie rubriek 6.6.

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor esomeprazol, voor gesubstitueerde benzimidazolderivaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

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

In aanwezigheid van een alarmsymptoom (bv. significant ongewild gewichtsverlies, herhaald braken, dysfagie, hematemese of melena) en bij vermoeden of in geval van een maagulcus moet maligniteit worden uitgesloten omdat een behandeling met Esomeprazole Viatris de symptomen kan verlichten en de diagnose kan uitstellen.

### Langetermijngebruik

Patiënten die een langetermijnbehandeling krijgen (vooral patiënten die langer dan een jaar worden behandeld), moeten onder regelmatige controle worden gehouden.

### “Gebruik volgens noodzaak” behandeling

Patiënten die een “gebruik volgens noodzaak” behandeling krijgen, moeten de instructie krijgen dat ze contact moeten opnemen met hun arts als hun symptomen van aard veranderen.

#### Helicobacter Pylori eradicaatie

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori* moeten medicamenteuze interacties met alle componenten van de tritherapie in beschouwing worden genomen. Clarithromycine is een krachtige remmer van CYP3A4 en daarom moet rekening worden gehouden met de contra-indicaties voor en de interacties met clarithromycine als een tritherapie wordt gebruikt bij patiënten die nog andere geneesmiddelen innemen die door CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

#### Maagdarminfecties

Een behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op maagdarminfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

#### Absorptie van vitamine B<sub>12</sub>

Zoals alle zuursecretieremmers kan esomeprazol de absorptie van vitamine B<sub>12</sub> (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Bij een langetermijnbehandeling moet daar rekening mee worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren van een geringere vitamine B<sub>12</sub>-absorptie

#### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende één jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden, maar het begin kan sluipend zijn en het kan gebeuren dat ze over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig zullen worden behandeld of die PPI's innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten de gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

#### Risico op fractuur

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in geval van andere erkende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Die stijging zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden behandeld conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

#### Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als een combinatie van atazanavir en een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, wordt nauwgezette klinische opvolging aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosering van esomeprazol mag niet hoger zijn dan 20 mg.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of beëindigen van een behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met de kans op interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Een interactie is waargenomen

tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van die interactie is onzeker. Voorzichtigheidshalve moet gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel worden ontraden.

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor een behandeling volgens noodzaak moet rekening worden gehouden met de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen gezien de fluctuerende plasmaconcentraties van esomeprazol, zie rubriek 4.5.

#### Ernstige cutane bijwerkingen (SCARs - Severe cutaneous adverse reactions)

Ernstige cutane bijwerkingen (SCARs) zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelreactie 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.

#### 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 capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

#### 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.

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

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

#### *Proteaseremmers*

Er zijn rapporten van interacties tussen omeprazol en sommige proteaseremmers. Het klinische belang en de mechanismen van die gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Een hogere pH in de maag tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke mechanismen van interactie zijn via remming van CYP 2C19.

Er werd een daling gemeld van de serumspiegels van atazanavir en nelfinavir bij toediening samen met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een substantiële daling van de blootstelling aan atazanavir (daling van de AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  met ongeveer 75%). Een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor de impact van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg 1x/d) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30% in vergelijking met de blootstelling die werd waargenomen met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1x/d zonder omeprazol 20 mg 1x/d. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg 1x/d) verlaagde de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van nelfinavir met 36-39 % en de gemiddelde AUC,  $C_{max}$  en  $C_{min}$  van de farmacologisch actieve metaboliet M8 met 75-92%. Gezien de soortgelijke 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 gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Met saquinavir (met gelijktijdig ritonavir) werden verhoogde serumspiegels (80-100%) gerapporteerd tijdens gelijktijdige behandeling met omeprazol (40 mg 1x/d). Een behandeling met omeprazol 20 mg 1x/d had geen effect op de blootstelling aan darunavir (met gelijktijdig ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdig ritonavir). Een behandeling met esomeprazol 20 mg 1x/d had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdig ritonavir). Een behandeling met omeprazol 40 mg 1x/d had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdig 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*

Gelijktijdige toediening van esomeprazol verhoogt de serumconcentraties van tacrolimus. De tacrolimusconcentratie zowel als de nierfunctie (creatinineklaring) moeten nauwlettender gevolgd worden, en de dosering van tacrolimus moet zo nodig worden aangepast.

#### *Geneesmiddelen met een 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. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien proefpersonen). Zelden werd digoxinetoxiciteit gerapporteerd. Voorzichtigheid is evenwel geboden als esomeprazol in hoge dosering wordt toegediend aan oudere patiënten. Dan moet worden gezorgd voor een striktere therapeutische monitoring van digoxine.

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

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym dat esomeprazol metaboliseert. Als esomeprazol wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, enz., kunnen de plasmaconcentraties van die geneesmiddelen stijgen en kan een verlaging van de dosering noodzakelijk zijn. Daar moet vooral rekening mee worden gehouden als esomeprazol als behandeling volgens noodzaak wordt voorgeschreven.

#### *Diazepam*

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

#### *Fenytoïne*

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een stijging van de dalplasmaconcentraties van fenytoïne met 13% bij epilepsiepatiënten. Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties van fenytoïne te volgen als een behandeling met esomeprazol wordt gestart of stopgezet.

#### *Voriconazole*

Omeprazol (40 mg eenmaal per dag) verhoogde de  $C_{max}$  en de  $AUC_T$  van voriconazol (een CYP2C19-substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

#### *Cilostazol*

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

#### *Cisapride*

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een stijging van de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd (AUC) met 32% en een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd ( $t_{1/2}$ ) met 31% zonder significante stijging van de piekplasmaconcentraties van cisapride. Het licht verlengde QTc-interval dat werd waargenomen na toediening van cisapride alleen, nam niet verder toe bij toediening van cisapride in combinatie met esomeprazol (zie ook rubriek 4.4).

#### *Warfarine*

Bij gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan patiënten die in een klinische studie werden behandeld met warfarine, bleven de stollingstijden binnen de aanvaarde waarden. Maar in de postmarketingbewaking werden enkele geïsoleerde gevallen van verhoogde INR van klinische betekenis gemeld tijdens gelijktijdige behandeling. Opvolging wordt aanbevolen bij het starten en het eindigen van een gelijktijdige behandeling met esomeprazol tijdens behandeling met warfarine of andere coumarinederivaten.

#### *Clopidogrel*

Resultaten van studies met gezonde proefpersonen hebben een farmacokinetische (FK)/farmacodynamische (FD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door een dagelijkse onderhoudsdosis van 75 mg) en esomeprazol (40 mg per os per dag), die resulteerde in een verlaging van de blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met gemiddeld 40% en een daling van de maximale remming van de (door ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie met gemiddeld 14%.

Wanneer clopidogrel samen met een vaste dosiscombinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg werd toegediend in een studie met gezonde proefpersonen was de blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel bijna 40% lager dan bij toediening van clopidogrel alleen. De maximale remming van de (door ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie was bij

deze proefpersonen echter net zo hoog in de groep die clopidogrel kreeg als in de groep die clopidogrel + de combinatie (esomeprazol + ASA) kreeg.

Zowel in observationele als in klinische studies werden inconsistente gegevens gerapporteerd over de klinische implicaties van een FK/FD interactie van esomeprazol voor ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel dient gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden afgeraden.

#### Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

##### *Amoxicilline en kinidine*

Esomeprazol blijkt geen klinisch relevante effecten te hebben op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

##### *Naproxen of Rofecoxib*

In kortetermijnstudies met gelijktijdige toediening van esomeprazol en naproxen of rofecoxib werden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties geïdentificeerd.

#### **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-remmer, clarithromycine (500 mg 2x/d), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een gecombineerde remmer van CYP2C19 en CYP3A4 kan resulteren in een meer dan verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19- en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde de AUC<sub>T</sub> van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is in die situaties doorgaans niet vereist. Een aanpassing van de dosering moet echter worden overwogen bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en als een langetermijnbehandeling aangewezen is.

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

Geneesmiddelen die CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid), kunnen leiden tot verminderde serumspiegels van esomeprazol door het metabolisme van esomeprazol te verhogen.

#### **Pediatrische populatie**

Interactiestudies werden enkel uitgevoerd bij volwassenen.

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

##### Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van esomeprazol bij zwangere vrouwen. Gegevens over een groter aantal aan het racemisch mengsel omeprazol blootgestelde zwangerschappen uit epidemiologische studies wijzen niet op misvormingen of foetotoxische effecten. De resultaten van dieronderzoek met esomeprazol duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de embryonale/foetale ontwikkeling. Dieronderzoek met het racemisch mengsel duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft de zwangerschap, de bevalling of de postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Een matige hoeveelheid gegevens bij zwangere vrouwen (tussen 300 en 1000 zwangerschapsresultaten) wijst niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van esomeprazol.

Dierenexperimenten wijzen niet op een direct of indirect schadelijk effect in verband met reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol in humane moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Daarom mag Eesomeprazole Viatris niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

#### Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren met orale toediening van het racemische mengsel omeprazol, wijst niet op effecten op de vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft een kleine invloed op het vermogen om een auto te besturen en machines te gebruiken. Bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en troebel zicht (zelden) werden gemeld (zie rubriek 4.8). Als de patiënten hier last van hebben, mogen ze geen auto besturen of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid waren bij de vaakst gemelde bijwerkingen in klinisch onderzoek (en ook bij gebruik na het in de handel brengen). Bovendien is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor verschillende toedieningsvormen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Er werden geen dosisafhankelijke bijwerkingen gevonden.

#### Tabel met lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen zijn geïdentificeerd of werden vermoed in het programma van klinische studies met esomeprazol en de postmarketingbewaking. Geen enkele is dosisgebonden gebleken.

De reacties worden geklasseerd volgens de frequentie:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ )

Zeer zelden ( $< 1/10000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Samenvatting van de productkenmerken

	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			Leukopenie, trombocytopenie	Agranulocytose, pancytopenie	
Immuunsysteem aandoeningen			Overgevoeligheidsreacties, bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Perifeer oedeem	Hyponatriëmie		Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4), ernstige hypomagnesiëmie kan correleren met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie
Psychische stoornissen		Insomnia	Agitatie, verwardheid, depressie	Agressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid	Smaakstoornissen		
Oogaandoeningen			Wazig zicht		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		Vertigo			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum aandoeningen			Bronchospasme		
Maag-darmstelselaandoeningen	Buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/braken, fundic gland poliepen (benigne)	Droge mond	Stomatitis, gastro-intestinale candidiase		Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		Verhoogde leverenzymen	Hepatitis met of zonder geelzucht	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een vooraf bestaande leverziekte	

Huid- en onderhuidaandoeningen		Dermatitis, pruritus, rash, urticaria	Alopecia, fotosensitiviteit	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelen reactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Heup-, pols- of wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)	Arthralgie, myalgie	Spierzwakte	
Nier- en urinewegaandoeningen				Interstitiële nefritis, bij sommige patiënten werd concomiterend nierfalen gemeld	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen				Gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			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:

#### België:

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

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

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Tot nog toe is er zeer beperkte ervaring met een vrijwillige overdosering. De symptomen die werden beschreven met 280 mg, waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol bleven zonder gevolg. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol bindt zich sterk aan de plasmaproteïnen en is daarom niet gemakkelijk dialyseerbaar. Zoals steeds bij een overdosering moet de behandeling symptomatisch zijn en moeten algemene ondersteunende maatregelen worden gebruikt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen tegen zuurgerelateerde stoornissen, protonpompremmers, ATC-code: A02B C05.

Esomeprazol is het S-isomeer van omeprazol en vermindert de maagzuursecretie door een specifiek, gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het R- en het S-isomeer van omeprazol hebben een vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

#### Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en in de actieve vorm omgezet in het zeer zure midden van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel, waar het het enzym H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase - de zuurpomp - remt en zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie remt.

#### Farmacodynamische effecten

Na orale toediening van esomeprazol 20 mg en 40 mg treedt een effect in binnen één uur. Na herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol eenmaal per dag gedurende vijf dagen daalt de gemiddelde piekzuursecretie na stimulering met pentagastrine met 90% bij meting 6-7 uur na de inname op dag vijf.

Na vijf dagen orale inname van 20 mg en 40 mg esomeprazol bleef de pH in de maag hoger dan 4 gedurende gemiddeld respectievelijk 13 uur en 17 uur tijdens een periode van 24 uur bij patiënten met een symptomatische GERD. Het percentage patiënten waarbij de pH in de maag hoger was dan 4 gedurende minstens 8, 12 en 16 uur bij inname van esomeprazol 20 mg, was respectievelijk 76%, 54% en 24%. De overeenstemmende percentages met esomeprazol 40 mg waren 97%, 92% en 56%.

Voortgaande op de AUC als surrogaatparameter voor de plasmaconcentratie werd een relatie aangetoond tussen remming van de zuursecretie en de blootstelling.

Genezing van refluxoesofagitis met esomeprazol 40 mg wordt verkregen bij ongeveer 78% van de patiënten na vier weken en bij 93% na acht weken.

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

Na een eradicatietherapie gedurende één week is er verder geen monotherapie met secretieremmers nodig voor een effectieve genezing van het ulcus en het verdwijnen van de symptomen bij ongecompliceerde duodenumulcera.

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een endoscopisch bevestigde bloeding uit een peptisch ulcus gekarakteriseerd als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10 %) gerandomiseerd naar esomeprazol oplossing voor infusie (n=375) of een placebo (n=389). Na endoscopische hemostase kregen de patiënten 80 mg esomeprazol als een intraveneus infuus over 30 minuten gevolgd door een continu infuus van 8 mg per uur of een placebo gedurende 72 uur. Na de initiële periode van 72 uur kregen alle patiënten een open behandeling met 40 mg esomeprazol per os gedurende 27 dagen voor zuursuppressie. De incidentie van recidiefbloeding binnen 3 dagen was 5,9% in de met esomeprazol behandelde groep en 10,3% in de placebogroep. 30 dagen na de behandeling was de incidentie van

recidiefbloeding 7,7% in de met esomeprazol behandelde groep en 13,6% in de placebogroep.

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.

Zowel bij volwassenen als bij kinderen, werd tijdens een langetermijnbehandeling met esomeprazol een verhoogd aantal ECL-cellen waargenomen, wat mogelijk gerelateerd was aan de verhoogde serumgastrinespiegels. De bevindingen worden als klinisch niet significant beschouwd.

Tijdens een langetermijnbehandeling met secretieremmers werd een iets hogere frequentie van maagkliercysten gemeld. Die veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en blijken reversibel te zijn.

Als de zuurtegraad van de maag om een of andere reden daalt, bij voorbeeld door gebruik van protonpompremmers, stijgen de bacteriën die normaal aanwezig zijn in het maag-darmkanaal, in aantal in de maag. Een behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, en bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen mogelijk ook *Clostridium difficile*.

#### Klinische werkzaamheid

In twee studies met ranitidine als vergelijkingsproduct had esomeprazol een beter effect bij de genezing van maagulcera bij patiënten die NSAID's met inbegrip van COX-2-selectieve NSAID's gebruikten.

In twee placebogecontroleerde studies had esomeprazol een beter effect bij de preventie van maag- en duodenumulcera bij patiënten die NSAID's gebruikten (> 60 jaar en/of met een vroeger ulcus), met inbegrip van COX-2-selectieve NSAID's.

#### Pediatrische patiënten

In een studie bij pediatrische patiënten met GERD (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 zuurlabel en wordt oraal toegediend als enterisch omhulde korrels. De *in-vivo* conversie naar het R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd en de piekplasmaconcentraties worden bereikt ongeveer 1-2 uur na inname. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na een enkele dosis van 40 mg en stijgt tot 89% na herhaalde toediening eenmaal per dag. Met esomeprazol 20 mg zijn de overeenstemmende waarden respectievelijk 50% en 68%. Voedselinname vertraagt en vermindert de absorptie van esomeprazol, hoewel dat geen significante invloed heeft op het effect van esomeprazol op de zuurtegraad in de maag.

### Distributie

Het schijnbaar distributievolume in steady state bij gezonde proefpersonen is ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol bindt zich voor 97% aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Esomeprazol wordt grotendeels gemetaboliseerd door het polymorfe CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxyl- en demethylmetabolieten van esomeprazol. De rest wordt gemetaboliseerd door een andere specifieke isovorm, CYP3A4, die verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de belangrijkste metaboliet in het plasma.

### Eliminatie

De onderstaande parameters weerspiegelen hoofdzakelijk de farmacokinetiek bij mensen met een functioneel CYP2C19-enzym, sterke metabolisateurs.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na één enkele dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening eenmaal per dag. Esomeprazol wordt tussen de doses volledig uit het plasma geëlimineerd en er is geen tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag.

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

### Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol werd onderzocht bij toediening van een dosering tot 40 mg 2x/d. De oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd stijgt bij herhaalde toediening van esomeprazol. Die stijging is dosisafhankelijk en resulteert in een verhoudingsgewijs sterkere stijging van de AUC na herhaalde toediening. Die tijds- en dosisafhankelijkheid is toe te schrijven aan een daling van het eerstestapgemetabolisme en de systemische klaring waarschijnlijk door remming van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of zijn sulfonmetaboliet.

## **Speciale patiëntenpopulaties**

### *Slechte metabolisateurs*

Ongeveer  $2,9 \pm 1,5\%$  van de bevolking beschikt niet over een functioneel CYP2C19-enzym en die mensen worden slechte metabolisateurs genoemd. Bij die mensen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde toediening van 40 mg esomeprazol eenmaal per dag was de gemiddelde oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd ongeveer 100% hoger bij slechte metabolisateurs dan bij proefpersonen met een functioneel CYP2C19-enzym (sterke metabolisateurs). De gemiddelde piekplasmaconcentraties stegen met ongeveer 60%. Die bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van esomeprazol.

### *Geslacht*

Na een enkele dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd ongeveer 30% hoger bij vrouwen dan bij mannen. Na herhaalde toediening eenmaal per dag wordt geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van esomeprazol.

### *Leverinsufficiëntie*

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met een lichte tot matige leverdisfunctie kan verstoord zijn. De metabole snelheid vermindert bij patiënten met een ernstige leverdysfunctie, wat resulteert in een verdubbeling van de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie van esomeprazol in de tijd. Daarom mag een maximum van 20 mg niet worden overschreden bij patiënten met een ernstige dysfunctie. Esomeprazol of zijn belangrijke metabolieten vertonen geen tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag.

#### *Nierinsufficiëntie*

Er werden geen studies verricht bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Aangezien de nieren zorgen voor de excretie van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moederverbinding, zal het metabolisme van esomeprazol allicht niet veranderen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Ouderen*

Het metabolisme van esomeprazol verandert niet significant bij oudere proefpersonen (71-80 jaar).

#### *Pediatrische patiënten*

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

Na herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd nodig om de maximale plasmaconcentratie te bereiken ( $t_{max}$ ) bij 12- tot 18-jarigen met beide doseringen van esomeprazol vergelijkbaar met die bij volwassenen.

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

Niet-klinische gegevens wijzen niet op een bijzonder gevaar voor mensen op basis van conventioneel onderzoek naar de farmacologische veiligheid, toxiciteit bij herhaaldelijke doses, genotoxiciteit, carcinogeen vermogen, reproductietoxiciteit en ontwikkeling. Bijwerkingen die niet waargenomen werden in klinisch onderzoek, maar bij dieren werden waargenomen bij blootstellingsconcentraties die vergelijkbaar waren met de klinische blootstelling en mogelijk relevant voor klinisch gebruik waren:

In carcinogeniciteitsstudies bij ratten met het racemische mengsel werden hyperplasie van de ECL-cellen van de maag en carcinoïden waargenomen. Deze effecten op de maag bij ratten zijn het resultaat van een aanhoudende, uitgesproken hypergastrinemie als gevolg van de verminderde productie van maagzuur en worden waargenomen na een langetermijnbehandeling van ratten met remmers van de maagzuursecretie.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Kern

Suikersferen (die sucrose en maïszetmeel bevatten)

Crospovidon

Hydroxypropylcellulose

Natriumhydroxide

#### Subcoating

Mannitol

Sucrose

#### Enterische omhulling

Metacrylzuur - ethylacrylaatpolymeer (1:1) dispersie 30%  
Triëthylcitraat  
Glycerolmonostearaat  
Polysorbaat 80

#### Lubricatie

Talk

#### Capsuledop en -romp

Rood ijzeroxide E172  
Geel ijzeroxide E172 (alleen 40 mg)  
Titaandioxide E171  
Gelatine  
Gezuiverd water  
Natriumlaurylsulfaat

#### Drukinkt

Schellak  
Propyleenglycol  
Geconcentreerde ammoniakoplossing  
Zwart ijzeroxide E172  
Kaliumhydroxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

Blisterverpakking: 18 maanden.

Flessen: 18 maanden. Te gebruiken binnen 3 maanden na de eerste opening.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Fles: Bewaren beneden 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

OPA-AI-PVC/AI blisterverpakkingen met 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 capsules.  
HDPE-fles met witte, ondoorzichtige PP-dop met 7, 14, 28, 30, 56, 98 of 100 capsules.

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

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

Alle het ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Toediening via een maagsonde:

- Open de capsule en doe de pellets in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht. Met sommige sondes is dispersie in 50 ml water nodig om te voorkomen dat de pellets de sonde verstoppen.

- Schud de spuit onmiddellijk om de korrels gelijkmatig te verspreiden in de suspensie.
- Hou de spuit met de tip naar boven en controleer of de tip niet verstopt is.
- Hou de spuit naar boven gericht en zet ze zo op de sonde.
- Schud de spuit en draai ze om met de tip naar beneden gericht. Injecteer onmiddellijk 5-10 ml in de sonde. Draai de spuit na injectie om en schud (de spuit moet met de tip naar boven worden gehouden om verstopping van de tip te voorkomen).
- Draai de spuit om met de tip naar beneden en injecteer onmiddellijk opnieuw 5-10 ml in de sonde. Herhaal die procedure tot de spuit leeg is.
- Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 5 zo nodig om eventueel bezinsel in de spuit uit te spoelen. Met sommige sondes is 50 ml water nodig.

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

Viatrix GX  
Terhulpssteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE:

20 mg:

Blisterverpakking: BE391142

Fles: BE391151

40 mg:

Blisterverpakking: BE391167

Fles: BE391176

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

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

Datum van laatste verlenging: 21/12/2017

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

01/2026