

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazole EG 20 mg maagsapresistente harde capsules
Esomeprazole EG 40 mg maagsapresistente harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumdihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 8,05 mg sucrose, 1,85 microgram methyl-p-hydroxybenzoaat (E218) en 0,56 microgram propyl-p-hydroxybenzoaat (E216).

Elke capsule bevat 40 mg esomeprazol (als magnesiumdihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 16,09 mg sucrose, 3,65 microgram methyl-p-hydroxybenzoaat (E218) en 1,1 microgram propyl-p-hydroxybenzoaat (E216).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente harde capsules.

Capsule met een opaak geel capsulehoofd en een opaak wit capsulelichaam met opdruk "20 mg" in het zwart zowel op het capsulehoofd als op het capsulelichaam. De capsule bevat een gebroken wit tot grijsachtig sferisch microgranulaat.

Capsule met een opaak geel capsulehoofd en een opaak geel capsulelichaam met opdruk "40 mg" in het zwart zowel op het capsulehoofd als op het capsulelichaam. De capsule bevat een gebroken wit tot grijsachtig sferisch microgranulaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De capsules van Esomeprazole EG zijn aangewezen bij volwassenen voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

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

- genezing van duodenumulcus te wijten aan *Helicobacter pylori* en
- preventie van peptisch ulcusrecidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*

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.

Vervolgbehandeling na intraveneus geïnduceerde preventie van recidiefbloedingen ontstaan uit peptische ulcera

Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom

Esomeprazole EG maagsapresistente harde capsules zijn geïndiceerd bij pediatrische patiënten vanaf 12 jaar voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter preventie van recidieven
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

In combinatie met antibiotica bij de 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 eenmaal per 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.
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven
20 mg eenmaal per dag.
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)
20 mg eenmaal per 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 eenmaal per dag. Er kan een "gebruik naar behoefte" ("on demand") -regime gevolgd worden met 20 mg eenmaal per dag, wanneer nodig. Daaropvolgende symptoomcontrole met een "on demand"-behandeling wordt niet aangeraden bij patiënten die behandeld worden met NSAID's, met een risico van ontstaan van maag- en duodenumulcera.

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

- genezing van duodenumulcus te wijten aan *Helicobacter pylori* en
- preventie van peptisch ulcusrecidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*
20 mg Esomeprazole EG met 1 g amoxicilline en 500 mg clarithromycine, elk tweemaal per dag, gedurende 7 dagen.

Patiënten waarbij een aanhoudende NSAID-therapie vereist is

Genezing van maagulcera geassocieerd met NSAID-behandeling: De gebruikelijke dosis is 20 mg eenmaal per dag. De behandelingsduur bedraagt 4-8 weken.

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

Vervolgbehandeling na intraveneus geïnduceerde preventie van recidiefbloedingen ontstaan uit peptische ulcera

40 mg eenmaal per dag gedurende 4 weken na intraveneus geïnduceerde preventie van recidiefbloedingen ontstaan uit peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom

De aanbevolen startdosis is Esomeprazole EG 40 mg tweemaal per dag. De dosis dient daarna individueel aangepast en de behandeling voortgezet 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:

Nierinsufficiëntie

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

Leverinsufficiëntie

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

Ouderen

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij bejaarden.

Pediatrie patiënten

Adolescenten vanaf twaalf jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis
40 mg 1x/dag gedurende 4 weken.
Een bijkomende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of voor patiënten die persisterende symptomen vertonen.
- Lange termijn behandeling van patiënten met genezen oesofagitis, ter preventie van recidieven
20 mg 1x/dag.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)
20 mg 1x/dag bij patiënten zonder oesofagitis. Indien de symptomen na 4 weken niet onder controle zijn, dient de patient verder onderzocht te worden. Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daaropvolgende 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: Esomeprazole EG 20 mg, amoxicilline 750 mg

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

Kinderen jonger dan 12 jaar

Esomeprazole EG mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn. Mogelijk zijn er geschiktere farmaceutische vormen van esomeprazol beschikbaar.

Wijze van toediening

De capsules moeten in hun geheel ingenomen worden met vloeistof. De capsules mogen niet gekauwd of geplet worden.

Voor patiënten met slikproblemen kunnen de capsules geopend en hun inhoud gedispergeerd worden in een half glas plat (niet-koolzuurhoudend) water. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt, aangezien de enterische omhulling opgelost kan worden. Roer en drink de vloeistof met het granulaat onmiddellijk of binnen 30 minuten uit. Spoel het glas met een half glas water en drink het uit. Het granulaat mag niet gekauwd of geplet worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken kan de inhoud van de capsules 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 esomeprazol, voor gesubstitueerde benzimidazoles of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In aanwezigheid van enig alarmsymptoom (bijv. significant ongewild gewichtsverlies, herhaaldelijk braken, dysfagie, haematemesis of melaena) en bij vermoeden of aanwezigheid van een maagulcus, moet maligniteit uitgesloten worden, aangezien de behandeling met esomeprazol de symptomen kan afzwakken en de diagnose kan vertragen.

Langetermijn behandeling

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

‘On demand’-behandeling

Aan patiënten met een behandeling “naar behoefte” 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 gebruikt bij 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 op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Absorptie van Vitamine B12

Zoals alle zuurblokkerende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verlagen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Daarmee dient rekening gehouden te worden bij patiënten met een verminderde lichaamsreserve of met risicofactoren voor een verminderde vitamine B12-absorptie bij langetermijntherapie.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie werd gerapporteerd bij patiënten behandeld met protonpompinhibitoren (PPI's) zoals esomeprazol gedurende ten minste drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige symptomen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar ze kunnen op een geniepige manier beginnen en over het hoofd gezien worden. Bij de meeste aangetaste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

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

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Esomeprazole EG stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Risico op fractuur

Protonpompinhibitoren, vooral indien gebruikt in hoge doses en gedurende langere perioden (> 1 jaar), kunnen het risico op een heup-, pols- en ruggengraatfractuur matig verhogen, hoofdzakelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatiestudies suggereren dat protonpompinhibitoren het globale risico op een fractuur met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging kan te wijten zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die het risico lopen op osteoporose dienen verzorgd te worden conform de huidige klinische richtlijnen en dienen op een adequate manier vitamine D en calcium in te nemen.

Combinatie met andere geneesmiddelen

De gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van atazanavir met een protonpompinhibitor onvermijdelijk wordt geacht, is nauwgezette klinische controle aanbevolen in combinatie met een toename van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir. De dosis van 20 mg esomeprazol mag niet overschreden worden.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen van 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 gelijktijdige 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).

Interferentie met laboratoriumtests

Een verhoogd Chromogranine A (CgA)-gehalte kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met esomeprazol tijdelijk gestopt worden gedurende ten minste 5 dagen voor de CgA-metingen (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.

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.

Parahydroxybenzoaten

Dit geneesmiddel bevat parahydroxybenzoaten, die allergische reacties kunnen veroorzaken (wellicht vertraagd).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

Omeprazol gaat een wisselwerking aan met sommige proteaseremmers. Het klinische belang en de mechanismen die achter deze gerapporteerde interacties liggen zijn niet altijd gekend. Een toename van de pH in de maag tijdens de behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen gebeuren via remming van CYP2C19. Voor atazanavir en nelfinavir werden verlaagde serumconcentraties gerapporteerd indien deze substanties samen werden toegediend met omeprazol en gelijktijdige toediening is niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan 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 dosis atazanavir tot 400 mg kon de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet compenseren. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg per dag) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een vermindering van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30 % in vergelijking met de blootstelling waargenomen met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg per dag zonder omeprazol 20 mg per dag. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg per dag) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van nelfinavir met 36-39% en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} voor de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Als gevolg van de gelijkaardige farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, is de gelijktijdige toediening met esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en gelijktijdige toediening met esomeprazol en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir), werden verhoogde serumconcentraties (80-100%) gemeld tijdens een gelijktijdige behandeling met omeprazol (40 mg per dag).

Een behandeling met 20 mg omeprazol per dag had geen invloed op de blootstelling aan darunavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). De behandeling met 20 mg esomeprazol per dag had geen invloed op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir). Een behandeling met 40 mg omeprazol per dag had geen invloed op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir).

Methotrexaat

Bij gelijktijdig gebruik met PPI's werd bij enkele patiënten een toename van methotrexaatpiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan het noodzakelijk zijn een tijdelijke stopzetting van esomeprazol te overwegen.

Tacrolimus

Er werd gerapporteerd dat gelijktijdige toediening van esomeprazol de serumspiegels van tacrolimus verhoogt.

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie

De verlaagde zuurgraad in de maag tijdens de behandeling met esomeprazol en andere protonpompinhibitoren kan de absorptie van geneesmiddelen verhogen of verminderen als het absorptiemechanisme beïnvloed wordt door de gastrische aciditeit. Evenals met het gebruik van andere remmers van zuursecretie of antacida kan de absorptie van ketoconazol, itraconazol en erlotinib afnemen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens de behandeling met esomeprazol. Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxinetoxiciteit werd zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. De therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen door CYP2C19 gemetaboliseerd

Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste enzym 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 een "behandeling naar behoefte".

Diazepam

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

Fenytoïne

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

Voriconazol

Omeprazol (40 mg eenmaal per dag) deed de C_{max} en AUC_{τ} van voriconazol (een CYP2C19-substraat) toenemen met respectievelijk 15% en 41%.

Cilostazol

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol dat in een cross-overstudie werd 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 metaboliëten met respectievelijk 29% en 69%.

Cisapride

Bij gezonde vrijwilligers resulteerde een gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een toename met 32% van de "area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)", en een verlenging met 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) 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 van 40 mg esomeprazol aan patiënten behandeld met warfarine in een klinische studie 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 coumarinederivaten.

Clopidogrel

De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg onderhoudsdosis per dag) 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 dosiscombinatie van esomeprazol 20 mg + acetylsalicylzuur 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. De maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was echter hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + gecombineerde (esomeprazol + acetylsalicylzuur) geneesmiddelgroepen.

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 gelijktijdige gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

Amoxicilline of kinidine

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

Naproxen ofwel rofecoxib

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 inhiberen

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

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

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

Pediatrische populatie

Interactiestudies werden alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van Eesomeprazole EG bij zwangere vrouwen beschikbaar. De gegevens van het racemische 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 racemische 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 1000 zwangerschapsuitkomsten) duidt niet op malformatieve of foetale/neonatale toxiciteit van esomeprazol.

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

Borstvoeding

Het is niet geweten of esomeprazol bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden. §
Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol op pasgeborenen/zuigelingen.
Daarom mag esomeprazole 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, behandelindicaties, leeftijdsgroepen en patientenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

Bijwerkingen in tabel

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

Systeem/orgaanklassen	Frequentie	Bijwerkingen
Bloed- en	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie

lymfestelselaandoeningen	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoelighedsreacties, bijv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan in verband staan met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met hypokaliëmie geassocieerd zijn.
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Agitatie, verwarring, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Zelden	Troebel zicht
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/braken, Fundic gland poliepen (benigne)
	Soms	Droge mond
	Zelden	Stomatitis, gastro-intestinale candidiase
	Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Toegenomen leverenzymen
	Zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met vooraf bestaande leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens-johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	Soms	Fractuur van de heup, pols of ruggengraat (zie rubriek 4.4)
	Zelden	Artralgie, 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. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, protonpompinhibitor
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 en wordt geconcentreerd en geconverteerd tot de actieve vorm in het zeer zure milieu van de secreterende kanaaltjes van de pariëtale cel waar het het enzym H⁺, K⁺ - ATPase - de protonpomp – en zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie inhibeert.

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 eenmaal per dag gedurende vijf dagen, is de gemiddelde zuur-output-piek na stimulatie met pentagastrine 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 de blootstelling.

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

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

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

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische studie werden patiënten met een door endoscopie bevestigde bloedende peptische ulcus, die werd ingedeeld als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9%, 43%, 38% en 10%), gerandomiseerd om esomeprazol oplossing voor intraveneuze infusie (n=375) of placebo (n=389) te krijgen. Na endoscopische hemostase kregen de patiënten ofwel 80 mg esomeprazol als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur, ofwel placebo gedurende 72 uur. Na de initiële periode van 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg oraal esomeprazol gedurende 27 dagen als zuurremmer. Het percentage van recidiefbloedingen binnen 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 recidiefbloedingen in de met esomeprazol behandelde groep 7,7%, ten opzichte van 13,6% in de placebogroep.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen neemt serumgastrine toe, als reactie op de verminderde zuursecretie. CgA verhoogt ook ten gevolge van de verminderde zuurgraad van de maag. Het verhoogde CgA-gehalte kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. 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.

Tijdens een langetermijnbehandeling met esomeprazol werd een verhoogd aantal ECL-cellen, mogelijk gerelateerd aan de verhoogde serumgastrinewaarden, waargenomen bij zowel kinderen als volwassenen. 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 cysten 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 eender welk middel, 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 op gastro-intestinale infecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid

In twee studies met ranitidine als actieve comparator, vertoonde esomeprazol een beter effect op de genezing van maagulcera bij patiënten die NSAID's innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAID's.

In twee studies met placebo als comparator, vertoonde esomeprazol een beter effect op de preventie van maag- en duodenumulcera bij patiënten (ouder dan 60 jaar en/of met een voorgeschiedenis van ulcus) die NSAID's innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAID's.

Pediatrie populatie

In een studie bij pediatrie patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte (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 omhuld granulaat. *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 eenmalige 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 het metabolisme van esomeprazol is afhankelijk van het polymorfe CYP2C19, verantwoordelijk voor de vorming van de hydroxy- en demethylmetabolieten van esomeprazol. Het overige deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van esomeprazolsulfon, 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 eenmalige dosis en ongeveer 9 l/h na herhaalde toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening van een eenmalige dagelijkse dosis. Esomeprazol 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 dosis esomeprazol 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 dosisproportionele verhoging in AUC na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is te wijten aan een vermindering van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of zijn sulfonmetaboliet.

Bijzondere patiëntenpopulatie

Trage metaboliseerders

Bij ongeveer $2,9 \pm 1,5\%$ van de bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19-enzym en zij worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen wordt het metabolisme van esomeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol, was bij trage metaboliseerders de gemiddelde “area under the plasmaconcentration-time curve” 100% hoger dan bij personen met het functionele 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 “area under the plasmaconcentration-time curve” bij vrouwen ongeveer 30% hoger dan bij mannen. Geen geslachtsgebonden verschillen werden waargenomen na herhaalde eenmaal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie

Het metabolisme van esomeprazol bij patiënten met milde tot matige leverdisfunctie kan verstoord zijn. De metabolisatiesnelheid is verlaagd bij patiënten met ernstige leverdisfunctie, wat resulteert in een verdubbeling van de “area under the plasma concentration-time curve” van esomeprazol. Daarom mag een maximum van 20 mg niet overschreden worden bij patiënten met ernstige disfunctie. Esomeprazol noch zijn belangrijkste metabolieten, tonen enige neiging tot accumulatie bij eenmalige dagelijkse toediening.

Nierinsufficiëntie

Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met een 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 populatie

Adolescenten (12-18 jaar):

Na herhaalde toediening van doses van 20 mg en 40 mg esomeprazol waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd nodig om de maximale geneesmiddelenplasmaconcentratie te bereiken (t_{max}) bij 12-18 jarigen vergelijkbaar met die 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 racemische mengsel werden hyperplasie en carcinoïden van ECL-cellen in de maag waargenomen. Deze effecten ter hoogte van de maag bij de rat zijn het resultaat van een aanhoudende en uitgesproken hypergastrinemie, secundair aan een gereduceerde maagzuurproductie en worden waargenomen na een langetermijnbehandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie bij de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule:

Suikersferen (sucrose en maïszetmeel)

Hypromellose

Dimeticonemulsie 35% bevattende dimeticon, propyl-p-hydroxybenzoaat (E216), methyl-p-hydroxybenzoaat (E218), sorbinezuur, natriumbenzoaat, polyethyleenglycol sorbitanmonolaureaat, octylfenoxypolyethoxyethanol en propyleenglycol

Polysorbaat 80

Mannitol

Gediacetylerde monoglyceriden

Talk

Methacrylzuur-ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30 % bevattende een copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat, natriumlaurylsulfaat en polysorbaat 80

Triethylcitraat

Stearoyl macrogolglyceriden

Capsuleomhulsel:

IJzeroxide zwart (E172)

Schellak

IJzeroxide geel (E172)

Titaniumdioxide (E171)

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakkingen:

2 jaar

Flessen:

Voor opening van de fles: 2 jaar

Na opening van de fles: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

De verpakking zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht (fles). Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht (blisterverpakking).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking.

HDPE-flessen die een droogmiddel in silicagel bevatten en gesloten worden met een witte PP-dop. De opening van de fles is verzegeld met een aluminium inductiezegel.

Verpakkingsgrootten: 28, 30, 90 of 98 capsules

PA-Aluminium-PVC/Aluminium blisterverpakkingen

Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening via gastrische sonde

1. Voeg de inhoud van een capsule toe aan ongeveer 25 ml of 50 ml water. (Voor sommige sondes is een dispersie in 50 ml water nodig om te verhinderen dat het granulaat de sonde verstopt). Roer.
2. Trek de suspensie op in een spuit en voeg ongeveer 5 ml lucht toe.
3. Schud de spuit onmiddellijk gedurende ongeveer 2 minuten om het granulaat te dispergeren.
4. Houd de spuit met de punt omhoog en ga na of de punt niet verstopt is.
5. Bevestig de spuit op de sonde terwijl de bovenvermelde positie behouden blijft.
6. 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).
7. 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.
8. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 6 indien nodig om elk sediment dat achterblijft in de spuit weg te spoelen. Voor sommige sondes is 50 ml water nodig.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig de lokale voorschriften.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Eurogenerics NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Esomeprazole EG 20 mg maagsapresistente harde capsules (blisterverpakking)	: BE382173
Esomeprazole EG 20 mg maagsapresistente harde capsules (fles)	: BE382182
Esomeprazole EG 40 mg maagsapresistente harde capsules (blisterverpakking)	: BE382191
Esomeprazole EG 40 mg maagsapresistente harde capsules (fles)	: BE382207

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13/12/2010

Datum van laatste hernieuwing: 06/02/2015

10. DATUM VAN GOEDKEURING / HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 04/2017

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2017