

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 1 van 16

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Aurobindo 20 mg, harde maagsapresistente capsules

Esomeprazol Aurobindo 40 mg, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumdihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 8,04 mg sucrose, 1,85 µg methyl-p-hydroxybenzoesaat (E218) en 0,56 µg propyl-p-hydroxybenzoesaat (E216) (zie rubriek 4.4).

Elke capsule bevat 40 mg esomeprazol (als magnesiumdihydraat).

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 16,08 mg sucrose, 3,65 µg methyl-p-hydroxybenzoesaat (E218) en 1,1 µg propyl-p-hydroxybenzoesaat (E216) (zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsules

Capsule met een niet doorschijnende gele zijkant en een niet doorschijnende witte body “20 mg” staat in het zwart gedrukt op zowel de zijkant en de body. De capsule bevat gebroken witte tot grijze sferische microgranules.

Capsule met een niet doorschijnende gele zijkant en een niet doorschijnende gele body “40 mg” staat in het zwart gedrukt op zowel de zijkant en de body. De capsule bevat gebroken witte tot grijze sferische microgranules.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Volwassenen

Esomeprazol Aurobindo capsules zijn geïndiceerd bij:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis.
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

In combinatie met geschikte antibiotica voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* en

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

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 2 van 16

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

Ter genezing van gastrische ulcera verbonden met NSAID therapie.

Ter preventie van gastro-duodenale ulcera verbonden met NSAID therapie, bij risicopatiënten.

Vervolgbehandeling na intraveneuze geïnduceerde preventie van recidiefbloedingen van maagzweren

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

Adolescenten vanaf 12 jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis.
- Onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

In combinatie met geschikte antibiotica voor de eradicaatie van *Helicobacter pylori*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

De capsules dienen in zijn geheel te worden ingeslikt met vloeistof. De capsules dienen niet gekauwd of fijn gemalen te worden.

Voor patiënten met slikproblemen kunnen de capsules ook geopend worden en de inhoud gedispergeerd in een half glas (leiding)water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat dan de maagsapresistente coating rondom de korrels kan oplossen. Roer en drink de vloeistof met de korrels onmiddellijk of binnen 30 minuten op. Spoel het glas na met een half glas water en drink dit op. De korrels mogen niet gekauwd of fijn gemalen worden.

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

Dosering

Volwassenen en jongvolwassenen vanaf 12 jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
 Eénmaal daags 40 mg esomeprazol gedurende 4 weken.
 Een 4 weekse vervolgtherapie wordt aanbevolen bij patiënten waarvan de oesofagitis nog niet genezen is of die nog aanhoudende klachten hebben.
- Onderhoudsbehandeling bij patiënten met een genezen oesofagitis en ter voorkoming van recidieven
 20 mg esomeprazol éénmaal daags.
- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)
 20 mg esomeprazol éénmaal daags bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 3 van 16

verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door een maal daags 20 mg esomeprazol in te nemen.
Bij volwassenen kan zo nodig ('on demand') een maal daags 20 mg esomeprazol worden ingenomen. Bij patiënten die met NSAID's worden behandeld en een risico hebben op het ontwikkelen van gastrische en duodenale ulcera, wordt het gebruik van zo nodig ('on demand') voor het onder controle houden van de symptomen, niet aanbevolen.

Volwassenen

In combinatie met geschikte antibiotica voor eradicaatie van *Helicobacter pylori* en

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

20 mg esomeprazol met 1g amoxicilline en 500 mg claritromycine, tweemaal daags gedurende 7 dagen.

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

Genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera. De gebruikelijke dosering is 20 mg esomeprazol een maal daags. De duur van de behandeling is 4-8 weken.

Preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten: 20 mg esomeprazol een maal daags.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera

40 mg esomeprazol éénmaal voor 4 weken na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

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

Adolescenten vanaf 12 jaar

Behandeling van ulcus duodeni veroorzaakt door *Helicobacter pylori*

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie, moet rekening worden gehouden met 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 moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist.

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
30 - 40 kg	Combinatie met 2 antibiotica: esomeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht tweemaal daags gelijktijdig toedienen gedurende 1 week.

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 4 van 16

> 40 kg	Combinatie met 2 antibiotica: esomeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g en clarithromycine 500 mg tweemaal daags gelijktijdig toedienen gedurende 1 week.
---------	---

Pediatrische patiënten

Esomeprazol Aurobindo maagsapresistente capsules dienen niet gebruikt te worden bij kinderen onder de 12 jaar. Meer geschikte farmaceutische vormen van esomeprazol kunnen beschikbaar zijn.

Verminderde nierfunctie

Aanpassing van de dosering is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Vanwege de beperkte ervaring met patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie, dienen deze patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen

Aanpassing van de dosering is bij ouderen niet nodig.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Esomeprazol mag niet tegelijk met nelfinavir worden gegeven (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Patiënten op onderhoudsbehandeling (met name degene die langer dan 1 jaar worden behandeld) moeten met enige regelmaat worden gevolgd.

Patiënten die 'on demand' gebruiken, moeten worden aangeraden contact op te nemen met hun arts, indien de aard van hun klachten verandert. Wanneer esomeprazol als 'on demand' behandeling wordt voorgeschreven, moet men rekening houden met interacties met andere geneesmiddelen, omdat bij behandeling de plasmaconcentratie van esomeprazol kan fluctueren. Zie rubriek 4.5.

Wanneer esomeprazol wordt voorgeschreven voor de eradicaie van *Helicobacter pylori* moet men met mogelijke interacties met andere geneesmiddelen van de tripletherapie rekening houden. Claritromycine geeft een krachtige remming van CYP3A4; men moet derhalve rekening houden met de contra-indicaties en interacties van claritromycine, wanneer de tripletherapie wordt toegepast bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 gemetaboliseerd worden, zoals bijvoorbeeld cisapride.

Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met de zeldzame erfelijke ziekten fructoseintolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie wordt afgeraden dit geneesmiddel te gebruiken.

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 5 van 16

Dit product bevat parahydroxybenzoaten, dit kan een allergische reactie veroorzaken (mogelijk vertraagd).

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

Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. De dosering van esomeprazol 20 mg dient niet te worden overschreden.

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 verminderen (cyanocobalmine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Bij een lange termijn behandeling dient dit overwogen te worden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12.

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 omeprazol (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.

Protonpompremmers, vooral wanneer gebruikt in hoge doseringen en bij lange duur (> 1 jaar), kan een matige verhoging van het risico op heup-, pols- en rugfracturen veroorzaken, voornamelijk bij ouderen of in aanwezigheid van andere risicofactoren. Observationele studies suggereren dat protonpompremmers het totale risico op fracturen kunnen verhogen met 10-40 %. Soms kan deze toename worden toegeschreven aan andere risicofactoren. Patiënten met risico op osteoporose moeten volgens de huidige klinische richtlijnen zorg krijgen en ze moeten een adequate inname van vitamine D en calcium krijgen.

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmers zijn geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Als afwijkingen optreden, vooral in door zon blootgestelde gebieden van de huid en wanneer vergezeld met gewrichtspijn, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp te zoeken en de zorgverlener dient het stoppen van Esomeprazol Aurobindo te overwegen. SCLE na een eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico op SCLE verhogen met andere protonpompremmers.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals esomeprazol gedurende ten minste drie maanden en in de meeste gevallen voor een jaar. Ernstige symptomen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar deze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste van deze patiënten, verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesium vervanging en het staken van de protonpompremmer.

Voor patiënten die naar verwachting een langdurige behandeling moeten ondergaan of die gelijktijdig protonpompremmers innemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dient de voorschrijver te overwegen om magnesium in het bloed te meten vóór het begin van behandeling met een protonpompremmer en periodiek tijdens de behandeling.

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 6 van 16

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 {naam geneesmiddel} 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

Interactie studies zijn enkel bij volwassenen uitgevoerd.

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie

Vanwege maagzuuronderdrukking door behandeling met esomeprazol en andere PPI's, kan de absorptie van geneesmiddelen af- of toenemen, het absorptie van geneesmiddelen met een maag pH afhankelijke absorptie. Zoals met andere geneesmiddelen die de hoeveelheid zuur in de maag verminderen, kan de absorptie van geneesmiddelen zoals ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens de behandeling met esomeprazol. Bij gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg dagelijks) en digoxine bij gezonde proefpersonen was de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10 % verhoogd (tot 30 % in twee van de tien proefpersonen). Digoxinetoxiciteit is zelden gemeld. Toch is voorzichtigheid geboden wanneer esomeprazol in hoge doseringen wordt gegeven aan oudere patiënten. Therapeutische drug monitoring van digoxine dient dan te worden ingesteld.

Er zijn meldingen van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de intragastrische pH tijdens behandeling met omeprazol zou de absorptie van de proteaseremmers kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via remming van CYP2C19. Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een maal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75 % afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg een maal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30 % van de atazanavir blootstelling in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir eenmaal daags zonder 20 mg omeprazol eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg een maal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} and C_{min} van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92 %. Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100 %) gemeld tijdens gelijktijdige toediening met omeprazol (40 mg een maal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol een maal daags had geen effect op de blootstelling aan darunavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir) en amprenavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 20 mg esomeprazol eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdige toediening van ritonavir). Behandeling met 40 mg omeprazol een maal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige toediening van ritonavir). Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 7 van 16

esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontraïndiceerd.

Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere middelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc., de plasmaconcentraties van deze middelen kunnen toenemen en een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Hiermee moet met name bij 'on demand' behandeling rekening worden gehouden. Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol en diazepam leidde tot een afname van 45 % van de diazepamklaring door CYP2C19. Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een verhoging van de dalplasmaspiegels van fenytoïne met 13 % bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaspiegels van fenytoïne te controleren wanneer met de behandeling met esomeprazol wordt begonnen of gestopt. Omeprazol (40 mg een maal daags) verhoogt de C_{max} en AUC τ van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15 % en 41 %.

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

Evenals omeprazol werkt esomeprazol als remmers van CYP2C19. Omeprazol gegeven in dosering van 40 mg bij gezonde proefpersonen bij een cross-over studie, verhoogt de C_{max} en AUC voor cilostazol met respectievelijke 18 % en 26 % en een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29 % en 69 %.

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

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

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

In een cross-over klinische studie, werden clopidogrel (300 mg oplaaddosis gevolgd door 75 mg / dag) alleen en met omeprazol (80 mg op hetzelfde moment als clopidogrel) gedurende 5 dagen toegediend. De blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel was verlaagd met 46 % (dag 1) en 42 % (dag 5) wanneer clopidogrel en omeprazol samen werden toegediend. De gemiddelde remming van de trombocytenaggregatie (IPA) werd verminderd met 47 % (24 uur) en 30 % (dag 5) wanneer clopidogrel en omeprazol gelijktijdig werden toegediend. In een andere studie werd aangetoond dat door toediening van clopidogrel en omeprazol op verschillende tijden hun interactie, die waarschijnlijk wordt gedreven door het remmende effect van omeprazol op CYP2C19, niet kan

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 8 van 16

worden voorkomen. Inconsistente gegevens over de klinische implicaties van deze PK / PD interactie in termen van ernstige cardiovasculaire voorvallen zijn gemeld in observationele en klinische studies.

Onbekende mechanisme

Wanneer samen gegeven met PPI's, zijn methotrexaat spiegels gemeld die bij sommige mensen verhogen. Bij behandeling van hoge doseringen van methotrexaat dient een tijdelijke opname van esomeprazol te worden overwogen.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

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

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid) kunnen tot verminderde esomeprazol serumspiegels leiden door verhoging van het esomeprazol metabolisme.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over esomeprazol tijdens de zwangerschap. Voor het racemisch mengsel, omeprazol, zijn er gegevens over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen, afkomstig uit epidemiologische studies, die geen aanwijzingen geven voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Dierstudies met het racemisch mengsel geven geen directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid dient in acht te worden genomen bij het voorschrijven van esomeprazol aan zwangere vrouwen.

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. Er zijn geen studies uitgevoerd bij vrouwen die borstvoeding geven. Daarom dient Esomeprazol Aurobindo niet te worden gebruikt gedurende de borstvoeding.

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

Er zijn geen effecten waargenomen.

4.8 Bijwerkingen

De navolgende bijwerkingen zijn gerapporteerd of vermoed gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing. Geen enkele bijwerking bleek dosis-gerelateerd. De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie (zeer vaak > 1/10; vaak ≥ 1/100 tot < 1/10; soms ≥ 1/1.000 tot < 1/100; zelden ≥ 1/10.000 tot < 1/1.000; zeer zelden < 1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bloed- en lymfe- stelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970		 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information		
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken		Rev.nr. 1702 Pag. 9 van 16

Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie ¹ ; ernstige hypomagnesiëmie kan correleren met hypocalciëmie
Psychische stoornissen	Soms	Slapeloosheid
	Zelden	Onrust, verwardheid, depressie
	Zeer zelden	Agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn
	Soms	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
	Zelden	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	Zelden	Visusstoornis
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en media-stinumaandoeningen	Zelden	Bronchospasmen
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Abdominale pijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, Fundic gland poliepen (benigne)
	Soms	Droge mond
	Zelden	Stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
	Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	Soms	Toename in leverenzymen
	Zelden	Hepatitis met of zonder geelzucht
	Zeer zelden	Leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een al bestaande Leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	
	Rev.nr. 1702 — Pag. 10 van 16

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Niet bekend	necrolyse (TEN) Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
	Soms	Heup-, pols- of rug fractuur
	Zelden	Gewrichtspijn, myalgie
	Zeer zelden	Spierzwakte
Nier- en urineweg-aandoeningen	Zeer zelden	Interstitiële nefritis
Voortplantingssstelsel- en borstaandoeningen	Zeer zelden	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zelden	Malaise, toegenomen transpiratie

¹ Zie rubriek 4.4.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen, beschreven bij een opzettelijke overdosering met 280 mg waren gastro-intestinale symptomen en gevoel van zwakte. Eenmalige doseringen van 80 mg esomeprazol verliepen zonder nadelige gevolgen. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en kan daarom niet gedialyseerd worden. Zoals in alle gevallen van overdosering, is de behandeling van overdosering ondersteunend en symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: protonpompremmer.
ATC Code: A02B C05

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

Werkingsmechanisme en plaats van werking

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

Effect op de maagzuursecretie

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 11 van 16

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

Na 5 dagen orale dosering van 20 mg en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag gedurende gemiddeld 13 resp. 17 van de 24 uur boven pH4 gehouden bij patiënten met symptomatische GORZ. Het percentage patiënten dat een pH boven de 4 houdt gedurende minimaal 8, 12 en 16 van de 24 uur is voor 20 mg esomeprazol respectievelijk 76 %, 54 % en 24 %. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol zijn 97 %, 92 % en 56 %.

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

Therapeutische effecten van zuurremming

Genezing van patiënten met reflux oesofagitis met esomeprazol 40 mg komt voor bij ongeveer 78 % van de patiënten na 4 weken en in 93 % na 8 weken.

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

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

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

Andere effecten van zuurremming

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

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

Bij enkele patiënten op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal ECL cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel.

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

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 12 van 16

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

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

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

Pediatrische patiënten

Bij een studie met pediatrische GORZ patiënten (< 1 tot 17 jaar) die een lange termijn PPI behandeling ontvangen, ontwikkelen 61 % van de kinderen een lichte mate van ECL cell hyperplasie zonder bekende klinische betekenis en ontstaan er geen atrofische gastritis of carcinoïd tumoren.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie en distributie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating in een capsule. *In-vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd; de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64 % na enkelvoudige dosering van 40 mg en neemt toe tot 89 % na herhaalde, een maal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50 % en 68 %. Het schijnbare verdelingsvolume tijdens 'steady-state' is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97 % aan plasma-eiwit gebonden.

Hoewel voedselinname de absorptie van esomeprazol vertraagt en vermindert, heeft dit geen significante invloed op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

Metabolisme en uitscheiding

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

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

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, een maal daagse toediening. De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt tot een meer dan dosisproportionele toename in de AUC na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van de afname van het 'first pass' metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een remming van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet. Esomeprazol wordt volledig uit het plasma geëlimineerd tussen de

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 13 van 16

doseringsintervallen bij eenmaal daagse dosering, zonder enige neiging tot accumulatie. De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80 % van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de feces. Minder dan 1 % van het geneesmiddel is gevonden in de urine.

Speciale patiëntenpopulaties

Ongeveer 2,9 ± 1,5 % van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde '*poor metabolisers*'. Bij deze individuen vindt het esomeprazol metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4.

Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100 % hoger bij '*poor metabolisers*' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19 enzym (extensive metabolisers). De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60 % toegenomen. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

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

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

Verminderde orgaan functie

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol.

Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij eenmaal daagse dosering.

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

Kinderen

Jongvolwassenen 12-18 jaar:

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de totale AUC en de tijd dat het maximale concentratie plasma geneesmiddel is bereikt (T_{max}) bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide doseringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische brugstudies gebaseerd op conventioneel onderzoek naar herhaalde doseringstoxiciteit, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit laten geen risico voor de mens zien.

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 14 van 16

6.1 Lijst van hulpstoffen

De capsule bevat:

Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel).

Hypromellose.

Dimeticon emulsie 35 % bevattende dimeticon, propylparahydroxybenzoaat (E216), methylparahydroxybenzoaat (E218), sorbinezuur, natriumbenzoaat, polyethyleen glycol sorbitan monolaureaat, octylphenoxy polyethoxy ethanol en propyleenglycol

Polysorbaat 80.

Mannitol

Diacetylated monoglycerides

Talk

Methacrylzuur-Ethylacrylaat copolymeer (1:1) bevattende copolymeer van methacrylzuur en ethylacrylaat, natriumlaurilsulfaat en polysorbaat 80

Triethylcitraat

Stearoyl macrogolglycerides

De capsulewand bevat:

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

Geel ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E172)

Gelatine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking:

2 jaar

Flessen:

Voor openen van de fles: 2 jaar

Na openen van de fles: 3 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Polyethyleen flessen met verzegelde witte polypropyleen schroefdop met droogmiddel. De opening van de fles is geseald met een aluminium inductie seal.

Verpakkingsgrootte: 28, 30, 90 of 98 capsules.

PA-Aluminium/PVC-aluminium folie blisterverpakking.

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 15 van 16

Verpakkingsgrootte: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 of 140 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Toediening via een maagsonde

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

Elk niet gebruikt product of afvalmateriaal dient onder de juiste voorschriften te worden afgevoerd.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

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

Esomeprazol Aurobindo 20 mg, harde maagsapresistente capsules: RVG 110969
Esomeprazol Aurobindo 40 mg, harde maagsapresistente capsules: RVG 110970

9 DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING /HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 juni 2012
Datum van laatste hernieuwing: 10 december 2014

Esomeprazol Aurobindo 20 mg en 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 110969, 110970	 AUROBINDO
Module 1 Administrative information and prescribing information	
1.3.1 Samenvatting van de productkenmerken	Rev.nr. 1702 Pag. 16 van 16

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8; 8 maart 2017

Oude versie