

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Aristo 20 mg, maagsapresistente capsules, hard

Esomeprazol Aristo 40 mg, maagsapresistente capsules, hard

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente capsule bevat: 20 mg esomeprazol (als magnesium-dihydraat).

Elke maagsapresistente capsule bevat: 40 mg esomeprazol (als magnesium-dihydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente, harde capsule

Esomeprazol Aristo 20 mg, maagsapresistente capsules, hard

Witte, opake romp en een lichtgele, opake dop, met daarin witte tot gebroken witte, maagsapresistente pellets. Capsulemaat 3.

Esomeprazol Aristo 40 mg, maagsapresistente capsules, hard

Witte, opake romp en een lichtoranje, opake dop, met daarin witte tot gebroken witte, maagsapresistente pellets. Capsulemaat 1.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol Aristo capsules zijn geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen en adolescenten vanaf de leeftijd van 12 jaar.

Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ):

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter voorkoming van recidieven
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

In combinatie met gepaste antibacteriële therapeutische behandelingschema's voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* en

- genezing van met *Helicobacter pylori* geassocieerde duodenale ulcera en
- preventie van recidieven van maagulcera bij patiënten die met *Helicobacter pylori* geassocieerde ulcera hebben.

Patiënten bij wie NSAID-therapie moet worden voortgezet

- genezing van met NSAID-therapie geassocieerde maagulcera.

- preventie van met NSAID-therapie geassocieerde maagulcera en duodenale ulcera bij patiënten met een verhoogd risico.

Langdurige behandeling na i.v. geïnduceerde preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagulcera.

Behandeling van Zollinger-Ellisonsyndroom.

Adolescenten vanaf een leeftijd van 12 jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ):

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter voorkoming van recidieven
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

In combinatie met antibiotica bij de behandeling van duodenale ulcera die zijn veroorzaakt door *Helicobacter pylori*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ):

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.
Een extra behandeling van nogmaals 4 weken wordt aangeraden voor patiënten bij wie de oesofagitis niet is genezen of bij wie symptomen aanhouden.
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter voorkoming van recidieven
Eenmaal daags 20 mg
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)
Eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis Als het na 4 weken niet is gelukt om de symptomen onder controle te hebben, dient de patiënt verder te worden onderzocht. Wanneer de symptomen eenmaal verdwenen zijn, kunnen ze vervolgens onder controle worden gehouden met eenmaal daags 20 mg. Bij volwassenen kan een behandelingschema volgens behoefte worden gebruikt, waarbij indien nodig eenmaal daags 20 mg wordt ingenomen. Bij patiënten die worden behandeld met NSAID's en een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van maagulcera en duodenale ulcera wordt een verdere symptoombeheersing met behulp van behandeling volgens behoefte niet aangeraden.

In combinatie met gepaste antibacteriële therapeutische behandelingschema's voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* en

- genezing van met *Helicobacter pylori* geassocieerde duodenale ulcera en
- preventie van recidieven van maagulcera bij patiënten die met *Helicobacter pylori* geassocieerde ulcera hebben.

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

Patiënten bij wie NSAID-therapie moet worden voortgezet

- genezing van met NSAID-therapie geassocieerde maagulcera:
De gebruikelijke dosering is eenmaal daags 20 mg. De duur van de behandeling is 4 – 8 weken.

- preventie van met NSAID-therapie geassocieerde maagulcera en duodenale ulcera bij patiënten met een verhoogd risico:
Eenmaal daags 20 mg

Langdurige behandeling na i.v. geïnduceerde preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagulcera

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken na i.v. geïnduceerde preventie van het opnieuw gaan bloeden van maagulcera.

Behandeling van Zollinger-Ellisonsyndroom

De aanbevolen aanvangsdosering is tweemaal daags 40 mg. De dosering dient vervolgens op individuele basis te worden aangepast en de behandeling dient zo lang te worden voortgezet als klinisch geïndiceerd is. Op basis van de beschikbare klinische gegevens kunnen de meeste patiënten onder controle worden gebracht met dagelijkse doses esomeprazol van 80 tot 160 mg. Bij hogere doses dan eenmaal daags 80 mg dient de dosis te worden verdeeld en tweemaal per dag te worden gegeven.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierfunctiestoornis

Voor patiënten met nierfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Vanwege de beperkte ervaring met patiënten met ernstige nierfunctiestoornis, is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverfunctiestoornis

Voor patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis hoeft de dosis niet te worden aangepast. Voor patiënten met ernstige leverfunctiestoornis mag een maximale dosis van 20 mg esomeprazol niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Adolescenten vanaf een leeftijd van 12 jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ):

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.
Een extra behandeling van nogmaals 4 weken wordt aangeraden voor patiënten bij wie de oesofagitis niet is genezen of bij wie symptomen aanhouden.
- langetermijnbehandeling van patiënten met genezen oesofagitis ter voorkoming van recidieven
Eenmaal daags 20 mg
- symptomatische behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)
Eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis Als het na 4 weken niet is gelukt om de symptomen onder controle te hebben, dient de patiënt verder te worden onderzocht. Wanneer de symptomen eenmaal verdwenen zijn, kunnen ze vervolgens onder controle worden gehouden met eenmaal daags 20 mg.

Behandeling van duodenale ulcus die is veroorzaakt door *Helicobacter pylori*

Bij het kiezen van de juiste combinatietherapie dienen officiële landelijke, regionale en plaatselijke richtlijnen met betrekking tot bacterieresistentie, behandelduur (meestal 7 dagen, maar soms tot maximaal 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële middelen in acht te worden genomen. De behandeling dient onder toezicht van een specialist plaats te vinden.

Het doseringsadvies is:

Gewicht	Dosering
30 – 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, worden alledrie samen tweemaal daags gedurende één week toegediend.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg, worden alledrie samen tweemaal daags gedurende één week toegediend.

Kinderen jonger dan 12 jaar

Esomeprazol mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 12 jaar, omdat er voor deze leeftijdsgroep geen gegevens beschikbaar zijn.

Wijze van toediening

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

Voor patiënten die moeite hebben met doorslikken, kunnen de capsules worden geopend en kan de inhoud in een half glas niet-koolzuurhoudend water worden gedispergeerd. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt, omdat de maagsapresistente coating kan worden opgelost. De vloeistof met de pellets moet onmiddellijk of binnen 30 minuten worden geroerd en opgedronken. Het glas moet daarna met een half glas water worden gespoeld en leeggedronken. De pellets mogen niet worden gekauwd of geplet.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel esomeprazol, voor gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Bij enig alarmerend symptoom (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, terugkerend braken, dysfagie, haematemesis of melaena) en bij vermoeden of aanwezigheid van maagulcus dient maligniteit te worden uitgesloten, omdat behandeling met esomeprazol symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

Langdurig gebruik

Patiënten die langdurig worden behandeld (in het bijzonder zij die langer dan een jaar worden behandeld) dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Behandeling volgens behoefte

Patiënten die behandeling volgens behoefte krijgen, dienen te worden geïnstrueerd dat zij contact moeten opnemen met hun arts wanneer er een verandering optreedt in de aard van hun symptomen.

Eradicatie van *Helicobacter pylori*

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* dient rekening te worden gehouden met mogelijke geneesmiddelinteracties voor alle componenten van de drievoudige therapie. Claritromycine is een sterke CYP3A4-remmer en daarom dient rekening te worden gehouden met de contra-indicaties en interacties voor claritromycine wanneer de drievoudige therapie wordt gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen gebruiken die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

Maagdarminfecties

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogde kans op maagdarminfecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Absorptie van vitamine B12

Esomeprazol kan net als alle zuurblokkerende geneesmiddelen de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verlagen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening worden gehouden bij langdurige behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar, werden behandeld met protonpompremmers zoals esomeprazol. Ernstige manifestaties van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanus, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie kunnen optreden, maar deze kunnen sluipend beginnen en over het hoofd gezien worden. De meeste patiënten bij wie hypomagnesiëmie optrad, ondervonden verbetering hiervan na magnesiumvervanging en het stoppen met de protonpompremmer. Bij patiënten die naar verwachting langdurig moeten worden behandeld, of die protonpompremmers innemen samen met digoxine of met geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), dient het medisch personeel te overwegen de magnesiumspiegels te meten, zowel voordat wordt begonnen met de protonpompremmer-behandeling als periodiek tijdens de behandeling.

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

Kans op fracturen

Protonpompremmers, in het bijzonder wanneer deze in hoge dosering en langdurig (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen de kans op fracturen van heup, pols en wervels licht verhogen, voornamelijk bij ouderen of wanneer andere erkende risicofactoren aanwezig zijn. Observatoire studies wijzen erop dat protonpompremmers de totale kans op fracturen met 10 – 40 % kunnen verhogen. Een deel van deze stijging kan toe te schrijven zijn aan andere risicofactoren. Patiënten met een verhoogde kans op osteoporose moeten zorg krijgen volgens de huidige klinische richtlijnen en voldoende vitamine D en calcium innemen.

Combinatie met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als het onvermijdelijk wordt geacht om atazanavir samen met een protonpompremmer te geven, wordt nauwgezette klinische monitoring aangeraden in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosis esomeprazol mag niet hoger zijn dan 20 mg.

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen van de behandeling met esomeprazol dient rekening te worden gehouden met mogelijke 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 niet duidelijk. Uit voorzorg dient gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel ontmoedigd te worden.

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor behandeling volgens behoefte dient rekening te worden gehouden met de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen, vanwege de fluctuerende plasmaconcentraties esomeprazol (zie rubriek 4.5).

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 Aristo* 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 meldingen geweest van interacties tussen omeprazol en sommige proteaseremmers. Het klinische belang van en de mechanismen achter deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. De verhoogde pH in de maag tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers beïnvloeden. Andere mogelijke mechanismen van interacties gaan via remming van CYP2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gemeld bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Gelijktijdige toediening van deze middelen wordt niet aangeraden. Gelijktijdige toediening van omeprazol (eenmaal daags 40 mg) en atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een substantiële afname van de blootstelling aan atazanavir (afnames met ongeveer 75 % van AUC-waarde, C_{max} en C_{min}). De invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir kon niet worden gecompenseerd door de dosis atazanavir te verhogen tot 400 mg. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) en atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een afname van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30 % ten opzichte van de blootstelling aan atazanavir die werd waargenomen met 300 mg / ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) leidde tot afnames van de gemiddelde AUC-waarde, C_{max} en C_{min} van nelfinavir met 36 – 39 %. De gemiddelde AUC-waarde, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch werkzame metabooliet M8 namen af met 75 – 92 %. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van esomeprazol en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor saquinavir (gelijktijdig gegeven met ritonavir) zijn verhoogde serumspiegels (80 - 100 %) gemeld tijdens gelijktijdige behandeling met omeprazol (40 mg eenmaal daags). Behandeling met omeprazol 20 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan darunavir (gelijktijdig gegeven met ritonavir) en amprenavir (gelijktijdig gegeven met ritonavir). Behandeling met omeprazol 20 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan amprenavir (met en zonder gelijktijdig gegeven ritonavir). Behandeling met omeprazol 40 mg eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (gelijktijdig gegeven met ritonavir).

Methotrexaat

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

Tacrolimus

Bij gelijktijdige toediening van esomeprazol is een toename van de serumspiegels van tacrolimus gemeld. Een verhoogde controle van de concentraties van tacrolimus, alsook van de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus zal indien nodig moeten worden aangepast.

Geneesmiddelen met pH-afhankelijke absorptie

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH-afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Zoals bij andere geneesmiddelen die het zuurgehalte in de maag kunnen verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib afnemen en kan de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol

(dagelijks 20 mg) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10 % (tot maximaal 30 % bij twee op de tien proefpersonen). Digoxinetoxiciteit is zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer esomeprazol in hoge doses aan oudere patiënten wordt gegeven. In die gevallen dient de therapeutische geneesmiddelbewaking van digoxine te worden verhoogd.

Geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym dat esomeprazol metaboliseert. Daarom kunnen, wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met geneesmiddelen die door CYP2C19 worden gemetaboliseerd, bijvoorbeeld diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, enz, de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen verhoogd zijn en kan dosisverlaging nodig zijn. Hiermee dient rekening te worden gehouden, vooral bij het voorschrijven van behandeling met esomeprazol volgens behoefte.

Diazepam

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol leidde tot een afname van de klaring van het CYP2C19-substraat diazepam met 45 %.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol leidde bij epileptische patiënten tot een stijging van de dalplasmaconcentraties fenytoïne met 13 %. Het wordt aanbevolen de plasmaconcentraties fenytoïne te monitoren wanneer behandeling met esomeprazol wordt ingesteld of gestopt.

Voriconazol

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

Cilostazol

Omeprazol alsook esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een crossoveronderzoek 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 leidde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol tot een stijging van de *area under the plasma concentration-time curve* (AUC) met 32 % en een verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) met 31 %, maar niet tot een significante stijging van de piekplasmaconcentraties van cisapride. Het enigszins verlengde QTc-interval dat werd waargenomen na toediening van alleen cisapride werd 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 die in een klinisch onderzoek werden behandeld met warfarine toonde aan dat de stollingstijden binnen het aanvaardbare bereik bleven. Postmarketing zijn echter enkele geïsoleerde gevallen gemeld van klinisch relevant verhoogde INR-waarden tijdens gelijktijdige behandeling. Monitoring wordt aanbevolen bij het starten en beëindigen van gelijktijdige behandeling met esomeprazol tijdens behandeling met warfarine of andere cumarinederivaten.

Clopidogrel

Resultaten van onderzoeken bij gezonde vrijwilligers lieten een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie zien tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/ 75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg oraal dagelijks), resulterend in een afgenomen blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met een gemiddelde van 40 %, en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP-geïnduceerde) trombocytenuitstrooming met een gemiddelde van 14 %.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers was er verminderde blootstelling van bijna 40 % aan de actieve metaboliet van clopidogrel wanneer clopidogrel werd gegeven samen met een vaste-dosiscombinatie van 20 mg esomeprazol + 81 mg ASA, in vergelijking met clopidogrel alleen. Echter, de maximale remmingsniveaus van (ADP-geïnduceerde) trombocytenuitstrooming bij deze personen waren gelijk in zowel de clopidogrel als in de clopidogrel + gecombineerde (esomeprazol + ASA) produktgroepen.

Inconsistente gegevens wat betreft de klinische implicaties van deze PK/PD-interactie van esomeprazol voor ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen zijn gerapporteerd vanuit zowel observationele als klinische onderzoeken. Uit voorzorg dient gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden afgeraden.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie

Amoxicilline en kinidine

Het is aangetoond dat esomeprazol geen klinisch relevante effecten heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine.

Naproxen of rofecoxib

Onderzoek waarin gelijktijdige toediening van esomeprazol en ofwel naproxen, ofwel rofecoxib werd geëvalueerd, heeft in korte termijn onderzoeken geen klinisch relevante farmacokinetische interacties aan het licht gebracht.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen

Esomeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4-remmer, claritromycine (500 mg tweemaal daags), leidde tot een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een gecombineerde remmer van CYP2C19 en CYP3A4 kan leiden tot meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. Voriconazol, een remmer van zowel CYP2C19 als CYP3A4, verhoogde de AUC_τ van omeprazol met 280 %. Een dosisaanpassing van esomeprazol is doorgaans niet nodig in deze situaties. Dosisaanpassing dient echter te worden overwogen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis en wanneer langdurige behandeling geïndiceerd is.

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 verlaagde serumconcentraties esomeprazol door de metabolisatie van esomeprazol te verhogen.

Pediatrische patiënten

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van esomeprazol bij zwangere vrouwen. Gegevens afkomstig uit epidemiologisch onderzoek met omeprazol, met het racemisch mengsel, bij een groot aantal gevallen van gebruik tijdens de zwangerschap, wijzen niet op misvormende of foetotoxische effecten. De resultaten van dieronderzoek met esomeprazol duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft embryonale/foetale ontwikkeling. De resultaten van dieronderzoek met het racemisch mengsel duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft zwangerschap, geboorte of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300–1.000 zwangerschapsuitkomsten) duidt erop dat esomeprazol niet misvormend of foetaal/neonataal toxisch is.

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

Borstvoeding

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

Vruchtbaarheid

De resultaten van dieronderzoek met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door orale toediening, duiden niet op effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

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) zijn 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 behoren tot de bijwerkingen die het meest frequent gemeld zijn in klinische onderzoeken (en ook uit postmarketing-gebruik). Daarnaast is het veiligheidsprofiel vergelijkbaar voor verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patiëntenpopulaties. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

Bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of werden vermoed in het klinisch-onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing. Geen van de bijwerkingen bleek dosisafhankelijk te zijn. De bijwerkingen zijn ingedeeld volgens de frequenties waarin ze voorkwamen: 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 de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeemorgaanklasse	Frequenties	Bijwerkingen
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	zelden	leukopenie, trombocytopenie
	zeer zelden	agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	zelden	overgevoeligheidsreacties, 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 gecorreleerd zijn met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook geassocieerd zijn met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen	soms	slapeloosheid
	zelden	agitatie, verwardheid, depressie
	zeer zelden	agressie, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	vaak	hoofdpijn
	soms	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid

Systeemorgaanklasse	Frequenties	Bijwerkingen
	zelden	smaakstoornis
Oogaandoeningen	zelden	wazig zien
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	soms	vertigo
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	zelden	bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	vaak	abdominale pijn, constipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
	soms	droge mond
	zelden	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
	niet bekend	microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	soms	verhoogde leverenzymen
	zelden	hepatitis met of zonder geelzucht
	zeer zelden	leverfalen, encefalopathie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	soms	dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
	zelden	alopecia, fotosensitiviteit
	zeer zelden	erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
	niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	soms	fractuur van heup, pols of wervels (zie rubriek 4.4)
	zelden	artralgie, myalgie
	zeer zelden	spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	zeer zelden	interstitiële nefritis; bij sommige patiënten werd gelijktijdig ook nierfalen gerapporteerd.
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	zeer zelden	gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	zelden	malaise, verhoogde transpiratie

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, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er is tot nu toe zeer beperkte ervaring met opzettelijke overdosering. De symptomen die zijn beschreven in verband met een dosis van 280 mg waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Na enkelvoudige doses van 80 mg esomeprazol traden geen voorvallen op. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol is voor een groot deel gebonden aan plasma-eiwitten en kan daarom niet

gemakkelijk worden gedialyseerd. Zoals in alle gevallen van overdosis dienen symptomatisch behandeling en algemene ondersteunende maatregelen te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Middelen bij zuurgerelateerde afwijkingen, protonpompremmers, ATC-code: A02BC05.

Esomeprazol is de *S*-isomeer van omeprazol en vermindert de uitscheiding van maagzuur via een specifiek, gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De *R*-isomeer en *S*-isomeer van omeprazol hebben een ongeveer gelijke farmacodynamische werking.

Werkingsmechanisme

Esomeprazol is een zwakke base en wordt in de sterk zure omgeving van de secretoire canaliculi van de pariëtale cel geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm. Daar remt het het enzym H^+K^+ -ATPase – de zuurpomp en remt daarmee zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie.

Farmacodynamische effecten

Na orale toediening van esomeprazol 20 mg en 40 mg begint het effect binnen een uur op te treden. Na herhaalde toediening van eenmaal daags 20 mg esomeprazol gedurende vijf dagen is de gemiddelde piek van de zuurafgifte na stimulatie met pentagastrine met 90 % afgenomen, wanneer 6 – 7 uur na toediening op dag 5 wordt gemeten.

Na vijf dagen orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol aan patiënten met symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bleef de pH in de maag over een periode van 24 uur gemiddeld respectievelijk 13 uur en 17 uur op een waarde hoger dan 4. De percentages van de patiënten bij wie de pH in de maag ten minste gedurende 8, 12 en 16 uur hoger dan 4 bleef, waren voor esomeprazol 20 mg respectievelijk 76 %, 54 % en 24 %. De corresponderende percentages voor esomeprazol 40 mg waren 97 %, 92 % en 56 %.

Met gebruik van de AUC als vervangende parameter voor de plasmaconcentratie is een verband aangetoond tussen de remming van de zuursecretie en de blootstelling.

Genezing van gastro-oesofageale refluxziekte met esomeprazol 40 mg treedt bij ongeveer 78% van de patiënten na vier weken op en bij 93 % na acht weken.

Behandeling gedurende één week met esomeprazol 20 mg tweemaal daags en aangewezen antibiotica leidt bij ongeveer 90 % van de patiënten tot succesvolle eradicatie van *H. pylori*.

Na eradicatie behandeling gedurende één week is er bij niet-gecompliceerde duodenale ulcera geen noodzaak voor vervolgbehandeling in de vorm van monotherapie met antisecretoire middelen, voor een effectievere genezing van de ulcera en voor symptoombestrijding.

In een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd klinisch onderzoek werden patiënten met endoscopisch bevestigde bloeding van een peptisch ulcus, gekenmerkt als Forrest Ia, Ib, IIa of IIb (respectievelijk 9 %, 43 %, 38 % en 10 %), gerandomiseerd voor esomeprazol oplossing voor infusie (n = 375) of placebo (n = 389). Na endoscopische hemostase ontvingen patiënten ofwel 80 mg esomeprazol als een intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, gevolgd door een continue infusie van 8 mg per uur of placebo gedurende 72 uur. Na de eerste 72 uur kregen alle patiënten open-label 40 mg esomeprazol oraal gedurende 27 dagen, voor zuurremming. Het opnieuw optreden van bloeding binnen 3 dagen kwam voor bij 5,9 % in de met esomeprazol behandelde groep, vergeleken met 10,3 % in de placebogroep. 30 dagen na de behandeling waren opnieuw bloedingen opgetreden bij 7,7 % in de met esomeprazol behandelde groep versus 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.

Bij zowel kinderen als volwassenen is tijdens langdurige behandeling met esomeprazol een verhoogd aantal ECL-cellen waargenomen, wat mogelijk verband houdt met de verhoogde serumgastrinespiegels. Deze bevindingen lijken klinisch niet relevant te zijn.

Tijdens langdurige behandeling met antisecretoire geneesmiddelen is gemeld dat maagkliercysten met een licht verhoogde frequentie voorkwamen. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van sterke remming van de zuursecretie, ze zijn goedaardig en lijken reversibel te zijn.

Een verminderde hoeveelheid zuur in de maag door ongeacht welke oorzaak, inclusief protonpompremmers, verhoogt de tellingen van bacteriën in de maag die normaal gesproken in het maagdarmlkanaal aanwezig zijn. Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogde kans op maagdarminfecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij in het ziekenhuis opgenomen patiënten mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid

In twee onderzoeken met ranitidine als actieve comparator gaf esomeprazol een beter effect wat betreft het genezen van maagulcera bij patiënten die NSAID's gebruikten, waaronder COX-2-selectieve NSAID's.

In twee onderzoeken met placebo als comparator gaf esomeprazol een beter effect wat betreft de preventie van maagulcera en duodenale ulcera bij patiënten die NSAID's gebruikten, waaronder COX-2-selectieve NSAID's (leeftijd > 60 jaar en/of met ulcus in de voorgeschiedenis).

Pediatrische patiënten

In een onderzoek bij pediatrie GORZ-patiënten (gastro-oesofageale refluxziekte) (van < 1 tot 17 jaar) die langdurig werden behandeld met PPI, werd bij 61 % van de kinderen een lichte graad van ECL-celhyperplasie waargenomen die geen bekende klinische betekenis had en niet gepaard ging met ontwikkeling van atrofische gastritis of carcinoïden.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt oraal toegediend als maagsapresistente pellets. *In vivo* conversie naar het *R*-isomeer is verwaarloosbaar. Absorptie van esomeprazol verloopt snel, waarbij piekplasmawaarden ongeveer 1 – 2 uur na toediening worden bereikt. De absolute biologische beschikbaarheid bedraagt 64 % na een enkelvoudige dosis van 40 mg en stijgt tot 89 % na herhaalde eenmaal daagse toediening. Voor 20 mg esomeprazol zijn de corresponderende waarden respectievelijk 50 % en 68 %.

Inname van voedsel vertraagt en verlaagt de absorptie van esomeprazol, hoewel dit geen significante invloed heeft op het effect van esomeprazol op de zuurgraad in de maag.

Distributie

Het schijnbare verdelingsvolume bij steady-state bedraagt bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97 % gebonden aan plasma-eiwitten.

Biotransformatie

Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het grootste deel van de metabolisatie van esomeprazol is afhankelijk van het polymorfe CYP2C19, dat

verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxy- en demethylmetabolieten van esomeprazol. Het overige deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, die verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de belangrijkste metaboliet in plasma.

Eliminatie

De hieronder genoemde parameters geven hoofdzakelijk de farmacokinetiek weer in personen met een functionerend CYP2C19-enzym, de 'snelle metaboliseerders'.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatiehalfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, eenmaal daagse toediening. Esomeprazol wordt tussen de toedieningen volledig geëlimineerd uit plasma en heeft 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 uitgescheiden als metabolieten in de urine, het overige deel in de feces. Minder dan 1 % van het geneesmiddel wordt in onveranderde vorm in de urine gevonden.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht bij doses van maximaal 40 mg tweemaal daags. De AUC (*area under the plasma concentration-time curve*) stijgt bij herhaalde toediening van esomeprazol. Deze stijging is dosisafhankelijk en leidt tot een meer dan dosisproportionele stijging van de AUC na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid wordt veroorzaakt door een daling van het first-pass-metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk als gevolg van remming van het CYP2C19-enzym door esomeprazol en/of zijn sulfonmetaboliet.

Speciale patiëntenpopulaties

Trage metaboliseerders

Ongeveer $2,9 \pm 1,5$ % van de populatie heeft geen functionerend CYP2C19-enzym. Deze groep wordt aangeduid als 'trage metaboliseerders'. Bij deze personen wordt de metabolisatie van esomeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC (*area under the plasma concentration-time curve*) bij trage metaboliseerders ongeveer 100 % hoger dan bij personen met een functionerend CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60 % verhoogd. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht

Na een enkelvoudige dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde AUC (*area under the plasma concentration-time curve*) bij vrouwen ongeveer 30 % hoger dan bij mannen. Er is geen verschil tussen de geslachten waargenomen na herhaalde eenmaal daagse toediening. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie

De metabolisatie van esomeprazol kan bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornis verstoord zijn. De metabolisatiesnelheid is bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis lager, wat leidt tot een verdubbeling van de AUC-waarde van esomeprazol. Daarom mag een maximum van 20 mg esomeprazol bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis niet worden overschreden. Esomeprazol of zijn belangrijkste metabolieten vertonen bij eenmaal daagse toediening geen neiging tot accumulatie.

Nierinsufficiëntie

Er is geen onderzoek uitgevoerd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Omdat de nieren verantwoordelijk zijn voor de uitscheiding van de metabolieten van esomeprazol maar niet voor de eliminatie van het onveranderde geneesmiddel, is de metabolisatie van esomeprazol naar verwachting niet veranderd bij patiënten met nierfunctiestoornis.

Ouderen

Het metabolisme van esomeprazol is niet significant veranderd bij oudere proefpersonen (leeftijd 71 - 80 jaar)

Pediatrische patiënten

Adolescenten in de leeftijd van 12 – 18 jaar:

Na herhaalde toediening van doses van 20 mg en 40 mg esomeprazol waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd tot het bereiken van de maximale plasmaconcentratie (t_{max}) bij 12- tot 18-jarigen ongeveer hetzelfde als 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 en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bijwerkingen, niet waargenomen in klinische onderzoeken maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus gelijk aan klinische blootstellingsniveaus en met mogelijk klinisch relevantie betreffen de volgende:

Carcinogeniteitsonderzoeken bij ratten met het racemisch mengsel lieten hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden zien. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur en zijn waargenomen bij langetermijnbehandeling bij ratten met maagzuurremmers.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:

Ruwe pellets:

Carrageen
Cellulose, microkristallijn
Mannitol
Natriumhydroxide
Natriumwaterstofcarbonaat

Isolerende omhulling:

Polyvinylalcohol-PEG-copolymeer
Natriumhydroxide
Talk
Titaniumdioxide (E 171)
Silicium, colloïdaal gehydrateerd

Maagsapresistente omhulling:

Methacrylzuur-ethylacrylaat-copolymeer (1:1) dispersie 30 procent
Triëthylcitraat
Talk
Titaniumdioxide (E 171)

Capsules:

Esomeprazol Aristo 20 mg maagsapresistente capsules:

Dop:

Gelatine

Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxidegeel (E 172)

Romp:
Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)

Esomeprazol Aristo 40 mg maagsapresistente capsules:

Dop:
Gelatine
IJzeroxidierood (E 172)
Titaniumdioxide (E 171)
IJzeroxidegeel (E 172)

Romp:
Gelatine
Titaniumdioxide (E 171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE) met een capsule met droogmiddel in de dop van polypropyleen of in aluminium-aluminium blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking

Esomeprazol Aristo 20 mg maagsapresistente capsules

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 capsules

Esomeprazol Aristo 40 mg maagsapresistente capsules

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 capsules

Flessen van hoge-dichtheid-polyethyleen (HDPE)

Esomeprazol Aristo 20 mg maagsapresistente capsules

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 capsules

Esomeprazol Aristo 40 mg maagsapresistente capsules

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 en 100 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Str. 8-10
13435 Berlijn
Duitsland

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

Esomeprazol Aristo 20 mg: RVG 107659
Esomeprazol Aristo 40 mg: RVG 107661

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 augustus 2012
Datum van laatste verlenging: 6 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.1: 23 december 2020