SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexiam 20 mg, maagsapresistente tabletten
Nexiam 40 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

20 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 22,3 mg esomeprazol magnesium trihydraat, overeenkomend met 20 mg esomeprazol.
40 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 44,5 mg esomeprazol magnesium trihydraat, overeenkomend met 40 mg esomeprazol.

Hulpstoffen met bekend effect:
20 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 28 mg sucrose.
40 mg: Elke maagsapresistente tablet bevat 30 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet

20 mg: lichtroze, ellipsvormige, biconvexe, filmomhulde tablet, gegraveerd aan één zijde met 20 mg, aan de andere zijde met A/EH.
40 mg: roze, ellipsvormige, biconvexe, filmomhulde tablet, gegraveerd aan één zijde met 40 mg, aan de andere zijde met A/EI.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nexiam tabletten zijn bij volwassenen aangewezen voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- lange termijn behandeling 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 ulcus recidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*

Patiënten waarbij een aanhoudende therapie met niet-steroïdale anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAIDs) 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 recidief bloedingen ontstaan uit peptische ulcera

Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom

Nexiam tabletten zijn bij adolescenten vanaf 12 jaar aangewezen voor:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis
- lange termijn behandeling van genezen oesofagitispatiënten ter preventie van recidieven
- behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux (GORD)

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

40 mg 1x/dag gedurende 4 weken.
Een bijkomende behandeling van 4 weken wordt aanbevolen voor patiënten bij wie de oesofagitis niet genezen is of voor 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 patiënt verder onderzocht te worden. Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daaropvolgende symptoomcontrole bereikt worden met 20 mg 1x/dag. Een “gebruik volgens noodzaak” (“on demand”) regime met 20 mg 1x/dag kan gevolgd worden, wanneer nodig. Daaropvolgende symptoomcontrole met een “on demand” behandeling wordt niet aangeraden bij patiënten die behandeld worden met NSAIDs en een risico hebben op het ontwikkelen van maag- en duodenumulcera.

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 ulcus recidieven bij patiënten met ulcera te wijten aan *Helicobacter pylori*

20 mg Nexiam met 1 g amoxicilline en 500 mg clarithromycine, elk 2 x/dag, gedurende 7 dagen.

Patiënten waarbij een aanhoudende NSAID therapie vereist is

- genezing van 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 recidief bloedingen ontstaan uit peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom
De aanbevolen startdosis is Nexiam 40 mg tweemaal per dag. De dosis dient daarna individueel aangepast te worden en de behandeling dient te worden voortgezet 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. Bij 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 afgenomen 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 mild tot matig afgenomen leverfunctie. Bij patiënten met een ernstig afgenomen leverfunctie mag een maximale dosis van 20 mg Nexiam niet worden overschreden (zie rubriek 5.2).

Ouderen
Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij ouderen.

Pediatrische 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 patiënt verder onderzocht te worden. Eens de symptomen zijn verdwenen, kan een daaropvolgende symptoomcontrole bereikt worden met 20 mg 1x/dag.

Behandeling van een door Helicobacter pylori veroorzaakte ulcus duodeni
Bij het selecteren van de juiste combinatiebehandeling moet aandacht gegeven worden aan de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, duur van de behandeling (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële middelen. De behandeling dient te gebeuren onder toezicht van een specialist.

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Nexiam 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Nexiam 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

Kinderen jonger dan 12 jaar
Voor de dosering bij patiënten van 1 tot 11 jaar wordt verwezen naar de SKP van Nexiam zakje.

Wijze van toediening

De tabletten moeten in hun geheel ingenomen worden met vloeistof. De tabletten mogen niet gekauwd of geplet worden.
Voor patiënten met slikproblemen kunnen de tabletten ook gedispergeerd worden in een half glas plat water. Er mogen geen andere vloeistoffen worden gebruikt, gezien de enterische omhulling kan oplossen. Roer tot de tabletten uiteenvallen en drink de vloeistof met de pellets onmiddellijk of binnen de 30 minuten op. Spoel het glas na met een half glas water en drink dit op. De pellets mogen niet gekauwd of geplet worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de tabletten gedispergeerd worden in niet-koolzuurhoudend water en toegediend worden via een gastrische sonde. Het is belangrijk om de geschiktheid van de gekozen spuit en sonde nauwkeurig te testen. Voor bereidings- en toedieningsinstructies zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazoles of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In aanwezigheid van enig alarmsymptoom (bijvoorbeeld 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 Nexiam de symptomen kan afzwakken en de diagnose kan vertragen.

Lange termijn gebruik
Patiënten op een lange termijn behandeling (voornamelijk langer dan één jaar behandeld) moeten onder regelmatig toezicht worden gehouden.

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

Eradicatie van *Helicobacter pylori*
Bij het voorschrijven van esomeprazol voor de eradicatie van *Helicobacter pylori* moeten mogelijke geneesmiddeleninteracties voor alle componenten van de drievoudige behandeling in beschouwing worden genomen. Clarithromycine is een krachtige inhibitor van CYP3A4 en daarom dienen contra-indicaties en interacties voor clarithromycine in beschouwing te worden genomen wanneer de drievoudige behandeling wordt voorgeschreven aan patiënten die tegelijkertijd andere geneesmiddelen nemen die via CYP3A4 worden gemetaboliseerd, zoals cisapride.

Gastrointestinale infecties
Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* (zie rubriek 5.1).

Absorptie van vitamine B12
Net zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan esomeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of met risicofactoren voor verminderde vitamine-B12-absorptie bij langdurige behandeling.

Hypomagnesiëmie
Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI’s) zoals esomeprazol gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden. Deze symptomen kunnen echter ongemerkt beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvulling van magnesium en het staken van de PPI.
Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die tegelijk met PPI’s digoxine gebruiken of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld diuretica), dienen zorgverleners te overwegen om de magnesiumwaardes vóór de start van de PPI-behandeling en periodiek tijdens de behandeling te meten.

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

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

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

Esomeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of stoppen met de behandeling met esomeprazol moet rekening worden gehouden met potentiële interacties met geneesmiddelen die via CYP2C19 worden gemetaboliseerd. Er is een interactie waargenomen tussen clopidogrel en esomeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van esomeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd.

Bij het voorschrijven van esomeprazol voor een behandeling volgens noodzaak, moeten de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen, ten gevolge van fluctuerende plasmaconcentraties van esomeprazol, in beschouwing worden genomen. Zie rubriek 4.5.

Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's - Serious cutaneous adverse reactions)
Ernstige cutane bijwerkingen (SCAR's) zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld in verband met behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk medisch advies in te winnen bij hun arts wanneer zij indicatieve tekenen of symptomen waarnemen.

De behandeling met esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg/nauwkeurige controle te worden verleend.

Een nieuwe challenge mag niet worden uitgevoerd bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS.

Sucrose
Dit geneesmiddel bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet nemen.

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

Interferentie met laboratoriumtests
Een verhoogde spiegel van Chromogranine A (CgA) kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet een behandeling met esomeprazol ten minste 5 dagen voor 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 van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen achter deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers veranderen. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via inhibitie van CYP 2C19.

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 eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een significante verlaging van de blootstelling aan atazanavir (ongeveer 75% verlaging van de AUC, C_{max} en C_{min}). Een verhoging van de atazanavir dosis naar 400 mg kon de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet compenseren. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Vanwege de vergelijkbare farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol, wordt gelijktijdige toediening van esomeprazol en atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en is gelijktijdige toediening van esomeprazol en nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

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

Tacrolimus
Gerapporteerd is dat gelijktijdige toediening van esomeprazol de serumspiegels van tacrolimus verhoogt. Een verhoogde controle van de concentraties van tacrolimus, alsook van de nierfunctie (creatinineklaring) moet worden uitgevoerd, en de dosering van tacrolimus zal indien nodig moeten worden aangepast.

Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie
Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI’s zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Net zoals bij andere geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij 2 op 10 personen). Digoxinetoxiciteit werd zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden in

geval van toediening van hoge dosissen esomeprazol aan oudere patiënten. De therapeutische opvolging van digoxine moet dan verscherpt worden.

Geneesmiddelen door CYP2C19 gemetaboliseerd
Esomeprazol inhibeert CYP2C19, het belangrijkste 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 “behandeling volgens noodzaak”.

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 dalplasmaspiegels van fenytoïne bij epileptici. Het wordt aangeraden de fenytoïne plasmaconcentraties te controleren wanneer met een behandeling met esomeprazol wordt gestart of gestopt.

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

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

Cisapride
Bij gezonde vrijwilligers resulteerde een gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride in een toename met 32% van de “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)”, en een verlenging met 31% van de eliminatie-halfwaardetijd ($t_{½}$) maar niet in een significante toename van de piekplasmaconcentraties van cisapride. Het licht verlengde QT_c interval waargenomen na toediening van cisapride alleen, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie ook rubriek 4.4).

Warfarine
Gelijktijdige toediening in een klinische studie van 40 mg esomeprazol aan patiënten behandeld met warfarine toonde aan dat de stollingstijden binnen de aanvaarde grenzen lagen.
Sinds esomeprazol op de markt is, werden echter enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige behandeling. Monitoring is aangeraden bij het starten en beëindigen van een gelijktijdige behandeling met esomeprazol gedurende een behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten.

Clopidogrel
De resultaten van studies met gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg onderhoudsdosis) en esomeprazol (40 mg per dag, oraal) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet 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 metaboliet van clopidogrel waargenomen van bijna 40% wanneer een vaste combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samen met clopidogrel werd gegeven, ten opzichte van alleen clopidogrel. De maximale (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatieremming bij deze proefpersonen was echter hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + gecombineerde (esomeprazol + ASA) geneesmiddelengroepen.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van esomeprazol in de zin van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorg dient het gelijktijdig gebruik van clopidogrel te worden ontmoedigd.

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie
Amoxicilline en kinidine
Voor esomeprazol werden geen klinisch relevante effecten op de farmacokinetiek van amoxicilline of kinidine aangetoond.

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

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen
Esomeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een CYP3A4 inhibitor, clarithromycine (500 mg tweemaal daags), resulteerde in een verdubbeling van de blootstelling (AUC) aan esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en een inhibitor van zowel CYP2C19 als 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 geen van 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
Gekende inductoren van CYP2C19 of CYP3A4 of beide (zoals rifampicine en sint-janskruid) kunnen een daling van de serumspiegels van esomeprazol veroorzaken door verhoging van het metabolisme van esomeprazol.

Pediatrische patiënten
Interactie studies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn onvoldoende klinische gegevens over het gebruik van Nexiam bij zwangere vrouwen. De gegevens van het racemisch mengsel, omeprazol, bij een groot aantal blootgestelde zwangerschappen afkomstig van epidemiologische studies tonen geen misvormingen en foetotoxische effecten aan. Dierproeven met esomeprazol tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Dierproeven met het racemisch mengsel tonen geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Een matige hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen (tussen 300 tot 1000 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 geweten of esomeprazol in de humane moedermelk wordt uitgescheiden. Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol op pasgeborenen/zuigelingen. Esomeprazol mag niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid
Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, oraal toegediend, wijzen niet op effecten 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 patiëntenpopulaties. Er zijn geen dosisgerelateerde bijwerkingen vastgesteld.

Bijwerkingen in tabel
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 (> 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) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklassen	**Frequentie**	**Bijwerkingen**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zelden	Leukopenie, trombocytopenie
	Zeer zelden	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angioedeem en anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Soms	Perifeer oedeem
	Zelden	Hyponatriëmie
	Niet bekend	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan 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, gastrointestinale 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 ernstige leverziekte
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
	Zelden	Alopecia, fotosensibiliteit
	Zeer zelden	Erythema multiforme, Stevens Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
	Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Soms	Fracturen van de heup, pols of wervelkolom (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. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem – zie onderstaande details.

België
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling VigilantieWebsite: www.eenbijwerkingmelden.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 esomeprazol waren gastrointestinale 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 algemene ondersteunende maatregelen dienen te worden aangewend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor zuurgerelateerde aandoeningen, protonpompinhibitors. ATC code: A02B C05.

Esomeprazol is het S-isomeer van omeprazol en vermindert de maagzuursecretie door een specifiek gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke inhibitor van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het R- en S-isomeer van omeprazol hebben een gelijkaardige farmacodynamische werking.

Werkingsmechanisme
Esomeprazol is een zwakke base. Het wordt geconcentreerd en tot de actieve vorm omgezet in het zeer zure milieu van de secreterende kanaaltjes van de pariëtale cel waar het enzym H^+, K^+ - ATPase - de protonpomp - geïnhibeerd wordt en het inhibeert zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie.

Farmacodynamische effecten
Na orale dosering met esomeprazol 20 mg en 40 mg, vangt het effect aan binnen een uur. Na herhaalde toediening van 20 mg esomeprazol 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 5.

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 de AUC als surrogaat parameter voor de plasmaconcentratie, werd een verband aangetoond tussen de inhibitie van zuursecretie en blootstelling.

Genezing van refluxoesofagitis met esomeprazol 40 mg treedt na 4 weken op bij ongeveer 78% van de patiënten en na 8 weken bij 93%.

Een week behandeling met esomeprazol 20 mg 2x/dag en geschikte antibiotica resulteert in een succesvolle uitroeiing van *H. pylori* in ongeveer 90% van de patiënten.

Na een eradicatiebehandeling 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 Nexiam oplossing voor 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 Nexiam gedurende 27 dagen als zuurremmer. Het percentage van recidiefbloedingen binnen de 3 dagen bedroeg 5,9% in de met Nexiam behandelde groep, ten opzichte van 10,3% in de placebogroep. Dertig dagen na de behandeling bedroeg het percentage van recidiefbloedingen in de met Nexiam behandelde groep 7,7%, ten opzichte van 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 gepubliceerde gegevens raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken voor CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling artificieel zijn gestegen, weer dalen tot normale waarden.

Een verhoogd aantal ECL cellen, mogelijks gerelateerd aan de verhoogde serum gastrinewaarden, werd waargenomen bij kinderen en volwassenen tijdens een lange termijn behandeling met esomeprazol. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Tijdens behandelingen op lange termijn met antisecretorische geneesmiddelen, werd melding gemaakt van een enigszins verhoogde frequentie van 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 zuurgraad van de maag, ongeacht de oorzaak (protonpompinhibitoren inbegrepen), verhoogt het aantal bacteriën dat normaal in het maagdarmstelsel aanwezig is. Een behandeling met protonpompinhibitoren kan leiden tot een licht verhoogd risico voor gastrointestinale infecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Klinische werkzaamheid
In twee studies met ranitidine als actieve comparator, vertoonde Nexiam een beter effect op de genezing van maagulcera bij patiënten die NSAIDs innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAIDs.

In twee studies met placebo als comparator, is aangetoond dat Nexiam een beter effect heeft op de preventie van maag- en duodenumulcera bij patiënten (ouder dan 60 jaar en/of met voorgeschiedenis van een ulcus) die NSAIDs innamen, inclusief COX-2 selectieve NSAIDs.

Pediatrische patiënten
In een studie bij kinderen met GORD (in de leeftijd van <1 tot 17 jaar) die langdurig met PPI's behandeld werden, kreeg 61% van de kinderen een lichte graad van ECL celhyperplasie. De klinische betekenis hiervan is niet bekend en er ontstonden geen atrofische gastritis of carcinoïde tumoren.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie
Esomeprazol is labiel in zuur milieu en wordt oraal toegediend onder de vorm van enterisch omhulde granulen. *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 zuurgraad.

Distributie
Het schijnbaar distributievolume bij steady-state is ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht voor gezonde personen. Esomeprazol is voor 97% aan plasmaproteïnen gebonden.

Biotransformatie
Esomeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem (CYP). Het grootste deel van zijn metabolisme is afhankelijk van het polymorfe CYP2C19, verantwoordelijk voor de vorming van de hydroxy- en desmethylmetabolieten van esomeprazol. Het overige deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van 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/uur na een eenmalige dosis en ongeveer 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd van esomeprazol 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 esomeprazol dosis wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden, de rest in de feces. Minder dan 1% van de moedermolecule wordt in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van esomeprazol werd bestudeerd bij doses tot 40 mg tweemaal per dag. De “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)” neemt toe met herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een meer dan dosis proportionele verhoging in AUC na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosisafhankelijkheid is te wijten aan een vermindering van het first-pass metabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door een inhibitie van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

Bijzondere patiëntenpopulaties

Trage metaboliseerders
Bij ongeveer 2,9 ± 1,5% van de bevolking ontbreekt een functioneel CYP2C19 enzym en zij worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen wordt het esomeprazol metabolisme waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol, was bij trage metaboliseerders de gemiddelde “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)” ongeveer 100% hoger dan bij personen met het functioneel CYP2C19 enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de posologie van esomeprazol.

Geslacht
Na een eenmalige dosis van 40 mg esomeprazol is de gemiddelde “area under the plasmaconcentration-time curve (AUC)” 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 leverdysfunctie kan verstoord zijn. De metabolisatiesnelheid is verlaagd bij patiënten met ernstige leverdysfunctie, 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 dysfunctie.
Noch esomeprazol, noch zijn belangrijkste metabolieten, tonen enige neiging tot accumulatie bij eenmalige dagelijkse toediening.

Nierinsufficiëntie
Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met verminderde nierfunctie. Aangezien de nier verantwoordelijk is voor de excretie van de metabolieten van esomeprazol, maar niet voor de eliminatie van de moedermolecule, wordt niet verwacht dat het metabolisme van esomeprazol zal wijzigen bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen
Het metabolisme van esomeprazol is niet significant gewijzigd bij ouderen (71 – 80 jaar).

Pediatrische patiënten
Adolescenten (12-18 jaar):
Na herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg doses van esomeprazol, waren de totale blootstelling (AUC) en de tijd nodig om de maximale geneesmiddelen-plasmaconcentratie te bereiken (t_{max}) bij 12-18 jarigen vergelijkbaar met deze bij volwassenen voor beide doses esomeprazol.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.
Onderstaande bijwerkingen werden niet waargenomen in klinische studies, maar wel bij dieren bij blootstellingsniveaus vergelijkbaar met de klinische blootstellingsniveaus en zouden relevant kunnen zijn voor klinische doelstellingen:
In carcinogeniciteitsstudies bij de rat met het racemisch mengsel werden hyperplasie en carcinoïden van ECL-cellen in de maag waargenomen. Deze effecten t.h.v. de maag bij de rat zijn het resultaat van een aanhoudende en uitgesproken hypergastrinemie, secundair aan een gereduceerde maagzuurproductie en worden waargenomen na een lange termijn behandeling met inhibitoren van de maagzuursecretie bij de rat.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van de hulpstoffen

Glycerolmonostearaat 40-55,
hyprolose,
hypromellose,
ijzeroxide (20 mg tabletten: roodachtig bruin en geel; 40 mg tabletten: roodachtig bruin) (E172),
magnesiumstearaat,
methacrylzuur ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30%,
microkristallijne cellulose,
synthetische paraffine,
macrogols,
polysorbaat 80,
crospovidon,
natriumstearylfumaraat,
suikersferen (sucrose en maïszetmeel),
talk,
titaandioxide (E171),
triethylcitraat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar
Klimaatzone III-IV: 2 jaar voor 40 mg tabletten en 18 maanden voor 20 mg tabletten.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°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.

- Polyethyleen fles met verzegelde polypropyleen schroefdop, voorzien van een droogmiddel capsule.
- Aluminium blisterverpakking.

20 mg, 40 mg: flessen met 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5x28) tabletten.
20 mg, 40 mg: blisterverpakkingen in portefeuille-etui en/of in kartonnen doos met 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

Toediening via gastrische sonde

1. Plaats de tablet in een geschikte spuit en vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht.

Voor sommige sondes is een dispersie in 50 ml water nodig om te verhinderen dat de pellets de tube zouden verstoppen.

2. Schud de spuit onmiddellijk gedurende ongeveer 2 minuten om de tablet te dispergeren.
3. Houd de spuit met de punt omhoog en ga na of de punt niet verstopt is.
4. Bevestig de spuit op de sonde terwijl de bovenvermelde positie behouden blijft.
5. Schud de spuit en houd ze met de punt naar beneden. Injecteer onmiddellijk 5-10 ml in de sonde. Keer de spuit om na injectie en schud (de spuit moet met de punt omhoog worden gehouden om verstopping van de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en injecteer onmiddellijk opnieuw 5-10 ml in de sonde. Herhaal deze werkwijze tot de spuit leeg is.
7. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 5 indien nodig om elk sediment dat achterblijft in de spuit weg te spoelen. Voor sommige sondes is 50 ml water nodig.

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

SA Grünenthal NV
Lenneke Marelaan 8
1932 St-Stevens-Woluwe
België

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

Nexiam 20 mg (blisterverpakking): BE215826
Nexiam 20 mg (fles): BE215792
Nexiam 40 mg (blisterverpakking): BE215887
Nexiam 40 mg (fles): BE215853

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11-08-2000.
Datum van de hernieuwing van de vergunning: 01-04-2011.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

05/2025