BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat)

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke maagsapresistente tablet bevat 28 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Een lichtroze, ovale, biconvexe, filmomhulde, maagsapresistente tablet van 14 mm x 7 mm met de inscriptie ‘20 mG’ aan de ene kant en ‘A/EH’ aan de andere kant.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nexium Control is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is 20 mg esomeprazol (één tablet) per dag.

Het kan nodig zijn de tabletten 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om een verbetering van de symptomen te verkrijgen. De duur van de behandeling is maximaal 2 weken. Zodra volledige verlichting van de symptomen is opgetreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

Als de symptomen verergeren of er geen verlichting van symptomen is verkregen binnen 2 weken ononderbroken behandeling, dient de patiënt geïnstrueerd te worden een arts te raadplegen.

Speciale patiëntengroepen
Patiënten met nierinsufficiëntie
Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als gevolg van beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dienen dergelijke patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie
Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie. Echter, patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie dienen door een arts te worden geadviseerd voordat wordt begonnen met Nexium Control (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥65 jaar)
Dosisaanpassing is niet nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing voor Nexium Control bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 18 jaar voor de indicatie van "kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen)".

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De tabletten moeten in het geheel worden doorgeslikt met een half glas water. De tabletten mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden.

Als alternatief kunnen de tabletten gedispergeerd worden in een half glas niet-koolzuurhoudend water. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating zou kunnen oplossen. Het water dient geroerd te worden totdat de tablet uiteen is gevallen. De vloeistof met de korrels dient direct of binnen 30 minuten opgedronken te worden. Het glas dient gespoeld te worden met een half glas water en dit water dient opgedronken te worden. De korrels mogen niet gekauwd of fijngemaakt worden.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, gesubstitueerde benzimidazolen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
Esomeprazol mag niet tegelijk gebruikt worden met nelfinavir or rilpivirine(zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Patiënten moeten worden geïnstrueerd een arts te raadplegen wanneer:

- zij significant onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena hebben en wanneer een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is. In die gevallen moeten maligniteiten worden uitgesloten, aangezien behandeling met esomeprazol de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

- zij eerder een maagzweer hebben gehad of een gastro-intestinale operatie hebben ondergaan.

- zij een continue symptomatische behandeling hebben ondergaan voor indigestie of brandend maagzuur gedurende 4 of meer weken. Dit kan een teken zijn van een ernstigere aandoening.

- zij vaak een piepende ademhaling hebben, vooral bij brandend maagzuur.

- zij geelzucht of een ernstige leverziekte hebben.

- zij ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen.

Patiënten met langdurig terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts op regelmatige basis te bezoeken. Patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks geneesmiddelen zonder voorschrift innemen tegen indigestie of brandend maagzuur dienen hun apotheker of arts hierover te informeren.

Patiënten mogen Nexium Control niet als een preventief langdurig geneesmiddel gebruiken.

Behandeling met protonpompremmers (PPI's) kan leiden tot een geringe risicotoename van gastrointestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Patiënten dienen hun arts te raadplegen voordat zij beginnen met dit geneesmiddel wanneer zij binnenkort een endoscopie of een ureum ademtest moeten ondergaan.

Combinatie met andere geneesmiddelen
Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een PPI niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosis van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. 20 mg esomeprazol 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. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Het gebruik van esomeprazol met clopidogrel moet worden afgeraden (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten niet gelijktijdig een andere PPI of H_2-antagonist gebruiken.

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 Nexium Control 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.

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

Ernstige bijwerkingen van de huid
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen te worden gewezen op de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk hun arts te raadplegen wanneer kenmerkende tekenen of symptomen optreden. Het gebruik van esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg / nauwlettende controle te worden geboden. Bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS mag geen hernieuwde blootstelling plaatsvinden.

Sucrose
Dit geneesmiddel bevat suikerbolletjes (sucrose). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
Aangezien esomeprazol een enantiomeer is van omeprazol lijkt het verstandig om te adviseren over interacties die gemeld zijn met omeprazol.

Proteaseremmers
Interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers zijn gemeld. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers 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 eenmaal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de blootstelling aan atazanavir 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 blootstelling aan atazanavir. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir 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 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 werd 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 en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige toediening met omeprazol (40 mg eenmaal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol eenmaal 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 eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige toediening van 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 dosis 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. De absorptie van oraal ingenomen geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol, erlotinib en levothyroxine kan verminderen en dosisaanpassingen kunnen nodig zijn tijdens behandeling met esomeprazol en de absorptie van digoxine kan toenemen tijdens behandeling met esomeprazol.

Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. De therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19
Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals warfarine, fenytoïne, citalopram, imipramine, clomipramine, diazepam, etc., de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen en een verlaging van de dosis kan dan nodig zijn. In het geval van clopidogrel, een prodrug die via CYP2C19 wordt omgezet in zijn actieve metaboliet, kunnen de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet afnemen.

Warfarine
Een klinisch onderzoek liet zien dat de coagulatietijden binnen acceptabele grenzen vielen bij gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan met warfarine behandelde patiënten. Sinds het op de markt is, werden echter enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten nauwlettend te volgen bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere comarinederivaten.

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) trombocytenaggregatie met een gemiddelde van 14%.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers was er verminderde blootstelling van bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel wanneer een vaste-dosiscombinatie van 20 mg esomeprazol + 81 mg acetylsalicylzuur werd gegeven met clopidogrel in vergelijking met clopidogrel alleen. De maximale niveaus van remming van (ADP geïnduceerde) trombocytenaggregatie in deze personen waren echter gelijk in beide groepen.

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

Fenytoïne
Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een verhoging van de dalspiegels 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.

Voriconazol
Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogt de C_{max} en $AUC_{\square}$ van voriconazol (een CYP2C19substraat) 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 resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een verhoging van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$), maar geen significante verhoging van de piekplasmaspiegels 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.

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

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie
Amoxicilline en kinidine
Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevante effecten heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline en kinidine.

Naproxen of rofecoxib
Gedurende kortdurende onderzoeken waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met òf naproxen òf rofecoxib werd bekeken, konden geen enkele klinische relevante farmacokinetische interacties worden vastgesteld.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol
Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen
Esomeprazol wordt omgezet 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 een meer dan verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19 en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde de $AUC_{\square}$ van omeprazol met 280%. Een dosisaanpassing van esomeprazol is gewoonlijk niet vereist in beide gevallen. Dosisaanpassing dient echter te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverinsufficiëntie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
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).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nexium Control te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Beperkte informatie geeft aan dat esomeprazol bij de mens wordt uitgescheiden in de moedermelk.
Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Nexium Control mag 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 en visusstoornissen komen soms voor (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 gelijkaardig voor verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patientenpopulaties. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

Bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed uit het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en uit postmarketing-gegevens. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA frequentie-definitie: zeer vaak (> 1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Vaak	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			leukopenie, trombocytopenie	agranulo-cytose, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelig-heidsreacties waaronder koorts, angiooedeem en anafylactische reactie/shock		

Voedings- en stofwisselings-stoornissen		perifeer oedeem	hyponatriëmie		Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie; hypomagnesiëmie kan ook leiden tot hypokaliëmie
Psychische stoornissen		slapeloos-heid	onrust, verwardheid, depressie	agressie, hallucinaties	
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn	duizelig-heid, paresthesie, slaperig-heid	smaakstoornis		
Oog- aandoeningen			wazig zien		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen		vertigo			
	Vaak	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			bronchospasmen		
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijk-heid / braken, fundic gland poliepen (benigne)	droge mond	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis		microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		toename in lever enzymen	hepatitis met of zonder geelzucht	lever insufficiëntie, hepatische encefalo-pathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte	

Huid- en onderhuid-aandoeningen		dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria	alopecia, fotosensibiliteit	erythema multiforme, StevensJohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddele nreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			artralgie, myalgie	spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen				interstitiële nefritis	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			malaise, toegenomen 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen beschreven bij 280 mg esomeprazol waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol verliepen rustig. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en is daarom niet gemakkelijk te dialyseren. Behandeling is symptomatisch en algemene ondersteunende maatregelen moeten 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 remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Zowel de R- als de S-isomeer van omeprazol hebben een vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

Werkingsmechanisme
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 het enzym H^+K^+-ATPase (de zuurpomp) remt en het remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Farmacodynamische effecten
Na orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol treedt effect binnen een uur op. De gemiddelde piek-zuurproductie na pentagastrinestimulatie is met 90% gedaald, wanneer na herhaalde toediening van eenmaal daags 20 mg esomeprazol gedurende vijf dagen werd gemeten op dag vijf, 6-7 uur na dosering.

Na vijf dagen orale dosering van 20 mg en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag boven de 4 gehouden gedurende respectievelijk gemiddeld 13 uur en 17 uur van de 24 uur bij patiënten met symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ). Het aantal patiënten bij wie de pH in de maag boven de 4 bleef, gedurende minimaal 8, 12 en 16 uur, was bij 20 mg esomeprazol respectievelijk 76%, 54% en 24%. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol waren 97%, 92% en 56%.

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

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 CgAspiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

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

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere PPI's, verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maag-darmkanaal. Behandeling met PPI's kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile.*

Klinische werkzaamheid
Er is aangetoond dat 20 mg esomeprazol effectief is bij de behandeling van frequent brandend maagzuur bij patiënten die gedurende 2 weken één dosis per 24 uur krijgen. In twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdonderzoeken werden 234 personen met een recente voorgeschiedenis van frequent brandend maagzuur behandeld met 20 mg esomeprazol gedurende 4 weken. Symptomen geassocieerd met reflux (zoals brandend maagzuur en zure oprispingen) werden retrospectief geëvalueerd over een periode van 24 uur. In beide onderzoeken was 20 mg esomeprazol significant beter in vergelijking met placebo voor het primaire eindpunt, een volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen brandend maagzuur tijdens de laatste 7 dagen voorafgaand aan het laatste bezoek (33,9-41,6% vs. placebo 11,9-13,7%, $p<0,001$). Het secundaire eindpunt voor volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen aantekening van brandend maagzuur op de dagboekkaart van de patiënt gedurende 7 opeenvolgende dagen, was statistisch significant in zowel week 1 (10,0-15,2% vs. placebo 0,9-2,4%, $p=0,014$, $p<0,001$) als in week 2 (25,2-35,7% vs. placebo 3,4-9,0%, $p<0,001$).

Andere secundaire eindpunten ondersteunden het primaire eindpunt, inclusief de verlichting van brandend maagzuur in week 1 en 2, het percentage van het aantal dagen van 24 uur zonder brandend

maagzuur in week 1 en week 2, de gemiddelde ernst van brandend maagzuur in week 1 en week 2, en de tijd tot de eerste en aanhoudende verlichting van brandend maagzuur gedurende een periode van 24 uur en gedurende de nacht in vergelijking met placebo. Ongeveer 78% van de patiënten op 20 mg esomeprazol rapporteerde de eerste verlichting van brandend maagzuur in de eerste week van de behandeling in vergelijking met 52-58% voor placebo. De tijd tot aanhoudende verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als de eerste registratie van 7 opeenvolgende dagen zonder brandend maagzuur, was significant korter in de groep met 20 mg esomeprazol (39,7-48,7% op dag 14 vs. placebo 11,0-20,2%).

De mediane tijd tot de eerste verlichting van nachtelijk brandend maagzuur was 1 dag; dit is statistisch significant in vergelijking met placebo in één onderzoek (p=0,048) en benadert significantie in het andere onderzoek (p=0,069). Ongeveer 80% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur gedurende alle perioden en 90% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur in week 2 van elk klinisch onderzoek, in vergelijking met 72,4-78,3% voor placebo. De beoordelingen van de onderzoekers van de verlichting van brandend maagzuur waren consistent met de beoordelingen van de patiënten. Deze laten significante verschillen zien tussen esomeprazol (34,7-41,8%) in vergelijking met placebo (8,0-11,4%). De onderzoekers oordeelden eveneens dat esomeprazol significant effectiever is dan placebo bij het verlichten van zure oprispingen (58,5-63,6% vs. placebo 28,3-37,4%) tijdens de evaluatie in week 2.

Na evaluatieonderzoek van de volledige behandeling (Overall Treatment Evaluation - OTE) van patiënten in week 2, rapporteerde 78,0-80,7% van de patiënten op 20 mg esomeprazol, in vergelijking met 72,4-78,3% op placebo, hun conditie als verbeterd. De meerderheid van deze patiënten beoordeelde het belang van deze verandering als belangrijk tot zeer belangrijk bij het uitvoeren van hun activiteiten in het dagelijks leven (79-86% in week 2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Esomeprazol is zuurlabiel en wordt oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating. *In vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Absorptie van esomeprazol is snel, de piekplasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na herhaalde toediening eenmaal daags. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. 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.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume tijdens ‘steady state’ is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie
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 isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie
De hieronder vermelde parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek bij personen weer met een goed functionerend CYP2C19-enzym, de snelle metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosis en 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening eenmaal

daags. Esomeprazol wordt tussen de dosisintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd zonder enige neiging tot accumulatie bij een toediening eenmaal daags. De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel in de feces. Minder dan 1% van de onveranderde werkzame stof wordt in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve 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.

Speciale patiëntenpopulaties
Trage metaboliseerders
Ongeveer 2,9□1,5% van de populatie mist een functioneel CYP2C19–enzym en worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4.
Na herhaalde toediening van eenmaal daags 40 mg esomeprazol was het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 100% hoger bij trage metaboliseerders dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren 60% hoger.
Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht
Na een enkelvoudige dosis van 40 mg esomeprazol is het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijd curve bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde toediening eenmaal daags. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de stofwisseling vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van het gebied onder de plasmaconcentratietijd curve van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosis van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een dosering eenmaal daags.

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen onderzoeken 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 onveranderde werkzame stof, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen (≥65 jaar)
Bij oudere personen (71-80 jaar) is het metabolisme van esomeprazol niet wezenlijk veranderd.

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, toxiciteitbij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: 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

Glycerolmonostearaat 40-55
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa·s)
Roodbruin ijzeroxide (E 172)
Geel ijzeroxide (E 172)
Magnesiumstearaat
Methacrylzuur/ethylacrylaatcopolymeer (1:1), 30% dispersie
Microkristallijne cellulose
Synthetische Paraffine
Macrogol 6000
Polysorbaat 80
Crospovidon (Type A)
Natriumstearylfumaraat,
Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)
Talk
Titaandioxide (E 171)
Triethyl citraat

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Aluminium blisterverpakking. Verpakkingsgrootten van 7, 14 en 28 maagsapresistente tabletten.

Het kan voorkomen dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Haleon Ireland Dungarvan Limited,

Knockbrack,

Dungarvan,

Co. Waterford,
Ierland

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

EU/1/13/860/001
EU/1/13/860/002
EU/1/13/860/004

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat)

Hulpstof(fen) met bekend effect
Elke maagsapresistente harde capsule bevat 11,5 mg sucrose en 0,01 mg Allura red AC (E129).
.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente harde capsule. (Maagsapresistente capsule).

Capsule van ongeveer 11 x 5 mm met een doorzichtige romp en een amethist kapje met daarop in wit 'NEXIUM 20 MG' gedrukt. De capsule heeft een gele band in het midden en bevat gele en paarse maagsapresistente korreltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nexium Control is geïndiceerd voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen) bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering
De aanbevolen dosering is 20 mg esomeprazol (één capsule) per dag.

Het kan nodig zijn de capsules 2-3 opeenvolgende dagen in te nemen om een verbetering van de symptomen te verkrijgen. De duur van de behandeling is maximaal 2 weken. Zodra volledige verlichting van de symptomen is opgetreden, dient de behandeling te worden gestaakt.

Als de symptomen verergeren ofer geen verlichting van symptomen is verkregen binnen 2 weken ononderbroken behandeling, dient de patiënt geïnstrueerd te worden een arts te raadplegen.
Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk op dezelfde dag worden ingenomen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

Speciale patiëntengroepen
Patiënten met nierinsufficiëntie
Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Als gevolg van beperkte ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, dienen dergelijke patiënten met voorzichtigheid te worden behandeld (zie rubriek 5.2).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverinsufficiëntie. Echter, patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie dienen door een arts te worden geadviseerd voordat wordt begonnen met Nexium Control (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Ouderen (≥65 jaar)
Dosisaanpassing is niet nodig bij oudere patiënten.

Pediatrische patiënten
Er is geen relevante toepassing voor Nexium Control bij pediatrische patiënten in de leeftijd tot 18 jaar voor de indicatie van "kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen)".

Wijze van toediening
Oraal gebruik.
De capsules moeten in het geheel worden doorgeslikt met een half glas water. De capsules mogen niet gekauwd, fijngemaakt of geopend worden.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen
Patiënten moeten worden geïnstrueerd een arts te raadplegen wanneer:

- zij significant onbedoeld gewichtsverlies, veelvuldig braken, dysfagie, hematemesis of melaena hebben en wanneer een maagzweer wordt vermoed of aanwezig is. In die gevallen moeten maligniteiten worden uitgesloten, aangezien behandeling met esomeprazol de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

- zij eerder een maagzweer hebben gehad of een gastro-intestinale operatie hebben ondergaan.

- zij een continue symptomatische behandeling hebben ondergaan voor indigestie of brandend maagzuur gedurende 4 of meer weken. Dit kan een teken zijn van een ernstigere aandoening.

- Zij hebben vaak piepende ademhaling, vooral bij brandend maagzuur.

- zij geelzucht of een ernstige leverziekte hebben.

- zij ouder zijn dan 55 jaar met nieuwe of recent gewijzigde symptomen.

Patiënten met langdurig terugkerende symptomen van indigestie of brandend maagzuur dienen hun arts op regelmatige basis te bezoeken. Patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks geneesmiddelen zonder voorschrift innemen tegen indigestie of brandend maagzuur dienen hun apotheker of arts hierover te informeren.

Patiënten mogen Nexium Control niet als een preventief langdurig geneesmiddel gebruiken.

Behandeling met protonpompremmers (PPI's) kan leiden tot een geringe risicotoename van gastrointestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Patiënten dienen hun arts te raadplegen voordat zij beginnen met dit geneesmiddel wanneer zij binnenkort een endoscopie of een ureum ademtest moeten ondergaan.

Combinatie met andere geneesmiddelen
Gelijktijdige toediening van esomeprazol met atazanavir wordt niet aangeraden (zie rubriek 4.5). Wanneer de combinatie van atazanavir met een PPI niet kan worden vermeden, wordt nauwkeurige klinische controle in combinatie met verhoging van de dosis van atazanavir tot 400 mg samen met 100 mg ritonavir aanbevolen. 20 mg esomeprazol 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. De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Het gebruik van esomeprazol met clopidogrel moet worden afgeraden (zie rubriek 4.5).

Patiënten moeten niet gelijktijdig een andere PPI of H_2-antagonist gebruiken.

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 Nexium Control 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.

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

Ernstige bijwerkingen van de huid
Ernstige bijwerkingen van de huid (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR's), zoals erythema multiforme (EM), Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, zijn zeer zelden gemeld bij behandeling met esomeprazol.

Patiënten dienen te worden gewezen op de tekenen en symptomen van de ernstige huidreactie EM/SJS/TEN/DRESS en dienen onmiddellijk hun arts te raadplegen wanneer kenmerkende tekenen of symptomen optreden. Het gebruik van esomeprazol dient onmiddellijk te worden gestaakt bij tekenen en symptomen van ernstige huidreacties en indien nodig dient aanvullende medische zorg / nauwlettende controle te worden geboden. Bij patiënten met EM/SJS/TEN/DRESS mag geen hernieuwde blootstelling plaatsvinden.

Sucrose
Dit geneesmiddel bevat suikerbolletjes (sucrose). Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactosemalabsorptie of sucrase-isomaltasedeficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Allura red AC (E129)
Dit geneesmiddel bevat azokleurstof, Allura red AC (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Effecten van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen
Aangezien esomeprazol een enantiomeer is van omeprazol lijkt het verstandig om te adviseren over interacties die gemeld zijn met omeprazol.

Proteaseremmers
Interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers zijn gemeld. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de gastrische pH tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van de proteaseremmers 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 eenmaal daags) met 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de blootstelling aan atazanavir 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 blootstelling aan atazanavir. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir 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 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 werd 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 en is gelijktijdige toediening van esomeprazol met nelfinavir gecontra-indiceerd (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Voor saquinavir (gelijktijdig toegediend met ritonavir), zijn verhoogde serumspiegels (80-100%) gemeld tijdens gelijktijdige toediening met omeprazol (40 mg eenmaal daags). Behandeling met 20 mg omeprazol eenmaal 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 eenmaal daags had geen effect op de blootstelling aan lopinavir (met gelijktijdige toediening van 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 dosis 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. De absorptie van oraal ingenomen geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol, erlotinib en levothyroxineen en dosisaanpassingen kunnen nodig zijn tijdens de behandeling met esomeprazol en de absorptie van digoxine kan toenemen tijdens behandeling met esomeprazol.

Een gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde personen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% bij twee van de tien personen). Digoxine toxiciteit is zelden gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden wanneer hoge doses esomeprazol worden gegeven bij oudere patiënten. De therapeutische controle van digoxine moet dan verhoogd worden.

Geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19
Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals warfarine, fenytoïne, citalopram, imipramine, clomipramine, diazepam, etc., de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen kunnen toenemen en een verlaging van de dosis kan dan nodig zijn. In het geval van clopidogrel, een prodrug die via CYP2C19 wordt omgezet in zijn actieve metaboliet, kunnen de plasmaconcentraties van de actieve metaboliet afnemen.

Warfarine
Een klinisch onderzoek liet zien dat de coagulatietijden binnen acceptabele grenzen vielen bij gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol aan met warfarine behandelde patiënten. Sinds het op de markt is, werden echter enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten nauwlettend te volgen bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere comarinederivaten.

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) trombocytenaggregatie met een gemiddelde van 14%.

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers was er verminderde blootstelling van bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel wanneer een vaste-dosiscombinatie van 20 mg esomeprazol + 81 mg acetylsalicylzuur werd gegeven met clopidogrel in vergelijking met clopidogrel alleen. De maximale niveaus van remming van (ADP geïnduceerde) trombocytenaggregatie in deze personen waren echter gelijk in beide groepen.

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

Fenytoïne
Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol resulteerde in een verhoging van de dalspiegels 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.

Voriconazol
Omeprazol (40 mg eenmaal daags) verhoogt de C_{max} en $AUC_{\square}$ van voriconazol (een CYP2C19substraat) 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 resulteerde gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol in een verhoging van het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{½}$), maar geen significante verhoging van de piekplasmaspiegels 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.

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

Onderzochte geneesmiddelen zonder klinisch relevante interactie
Amoxicilline en kinidine
Voor esomeprazol is aangetoond dat het geen klinisch relevante effecten heeft op de farmacokinetiek van amoxicilline en kinidine.

Naproxen of rofecoxib
Gedurende kortdurende onderzoeken waarin de gelijktijdige toediening van esomeprazol met òf naproxen òf rofecoxib werd bekeken, konden geen enkele klinische relevante farmacokinetische interacties worden vastgesteld.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van esomeprazol
Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 remmen
Esomeprazol wordt omgezet 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 een meer dan verdubbeling van de blootstelling aan esomeprazol. De CYP2C19 en CYP3A4-remmer voriconazol verhoogde de $AUC_{\square}$ van omeprazol met 280%. Een dosisaanpassing van esomeprazol is gewoonlijk niet vereist in beide gevallen. Dosisaanpassing dient echter te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverinsufficiëntie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
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).
Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nexium Control te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding
Beperkte informatie geeft aan dat esomeprazol wordt uitgescheiden in menselijke melk.

Er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/zuigelingen. Nexium Control mag 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 en visusstoornissen komen soms voor (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 gelijkaardig voor verschillende formuleringen, behandelingsindicaties, leeftijdsgroepen en patientenpopulaties. Geen dosisgerelateerde bijwerkingen zijn vastgesteld.

Bijwerkingen in tabelvorm
De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld of vermoed uit het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en uit postmarketing-gegevens. De bijwerkingen zijn gerangschikt volgens de MedDRA frequentie-definitie: zeer vaak (> 1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

	Vaak	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			leukopenie, trombocytopenie	agranulo-cytose, pancytopenie	
Immuunsysteem-aandoeningen			overgevoelig-heidsreacties waaronder koorts, angiooedeem en anafylactische reactie/shock		

Voedings- en stofwisselings-stoornissen		perifeer oedeem	hyponatriëmie		Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan gepaard gaan met hypocalciëmie; hypomagnesiëmie kan ook leiden tot hypokaliëmie
Psychische stoornissen		slapeloos-heid	onrust, verwardheid, depressie	agressie, hallucinaties	
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn	duizelig-heid, paresthesie, slaperig-heid	smaakstoornis		
Oog- aandoeningen			wazig zien		
Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen		vertigo			
	Vaak	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen			bronchospasmen		
Maagdarmstelselaandoeningen	buikpijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijk-heid / braken, fundic gland poliepen (benigne)	droge mond	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis		microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		toename in lever enzymen	hepatitis met of zonder geelzucht	lever insufficiëntie, hepatische encefalo-pathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte	

Huid- en onderhuid-aandoeningen		dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria	alopecia, fotosensibiliteit	erythema multiforme, StevensJohnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddele nreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen			artralgie, myalgie	spierzwakte	
Nier- en urineweg-aandoeningen				interstitiële nefritis	
Voortplantings- stelsel- en borstaandoeningen				gynaecomastie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen			malaise, toegenomen 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er is een zeer beperkte ervaring met betrekking tot opzettelijke overdosering. De symptomen beschreven bij 280 mg esomeprazol waren gastro-intestinale symptomen en zwakte. Eenmalige doses van 80 mg esomeprazol verliepen rustig. Er is geen specifiek antidotum bekend. Esomeprazol heeft een hoge plasma-eiwitbinding en is daarom niet gemakkelijk te dialyseren. Behandeling is symptomatisch en algemene ondersteunende maatregelen moeten 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 remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Zowel de R- als de S-isomeer van omeprazol hebben een vergelijkbare farmacodynamische activiteit.

Werkingsmechanisme
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 het enzym H^+K^+-ATPase – de zuurpomp – remt en het remt zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie.

Farmacodynamische effecten
Na orale toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol treedt effect binnen een uur op. De gemiddelde piek-zuurproductie na pentagastrinestimulatie is met 90% gedaald, wanneer na herhaalde toediening van eenmaal daags 20 mg esomeprazol gedurende vijf dagen werd gemeten op dag vijf, 6-7 uur na dosering.

Na vijf dagen orale dosering van 20 mg en 40 mg esomeprazol, werd de pH in de maag boven de 4 gehouden gedurende respectievelijk gemiddeld 13 uur en 17 uur van de 24 uur bij patiënten met symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ). Het aantal patiënten bij wie de pH in de maag boven de 4 bleef, gedurende minimaal 8, 12 en 16 uur, was bij 20 mg esomeprazol respectievelijk 76%, 54% en 24%. De overeenkomstige percentages voor 40 mg esomeprazol waren 97%, 92% en 56%.

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

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 CgAspiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

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

Afname van maagzuur als gevolg van onder andere PPI's, verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maag-darmkanaal. Behandeling met PPI's kan leiden tot een geringe risicotoename van gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile.*

Klinische werkzaamheid
Er is aangetoond dat 20 mg esomeprazol effectief is bij de behandeling van frequent brandend maagzuur bij patiënten die gedurende 2 weken één dosis per 24 uur krijgen. In twee multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde hoofdonderzoeken werden 234 personen met een recente voorgeschiedenis van frequent brandend maagzuur behandeld met 20 mg esomeprazol gedurende 4 weken. Symptomen geassocieerd met reflux (zoals brandend maagzuur en zure oprispingen) werden retrospectief geëvalueerd over een periode van 24 uur. In beide onderzoeken was 20 mg esomeprazol significant beter in vergelijking met placebo voor het primaire eindpunt, een volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen brandend maagzuur tijdens de laatste 7 dagen voorafgaand aan het laatste bezoek (33,9-41,6% vs. placebo 11,9-13,7%, $p<0,001$). Het secundaire eindpunt voor volledige verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als geen aantekening van brandend maagzuur op de dagboekkaart van de patiënt gedurende 7 opeenvolgende dagen, was statistisch significant in zowel week 1 (10,0-15,2% vs. placebo 0,9-2,4%, $p=0,014$, $p<0,001$) als in week 2 (25,2-35,7% vs. placebo 3,4-9,0%, $p<0,001$).

Andere secundaire eindpunten ondersteunden het primaire eindpunt, inclusief de verlichting van brandend maagzuur in week 1 en 2, het percentage van het aantal dagen van 24 uur zonder brandend

maagzuur in week 1 en week 2, de gemiddelde ernst van brandend maagzuur in week 1 en week 2, en de tijd tot de eerste en aanhoudende verlichting van brandend maagzuur gedurende een periode van 24 uur en gedurende de nacht in vergelijking met placebo. Ongeveer 78% van de patiënten op 20 mg esomeprazol rapporteerde de eerste verlichting van brandend maagzuur in de eerste week van de behandeling in vergelijking met 52-58% voor placebo. De tijd tot aanhoudende verlichting van brandend maagzuur, gedefinieerd als de eerste registratie van 7 opeenvolgende dagen zonder brandend maagzuur, was significant korter in de groep met 20 mg esomeprazol (39,7-48,7% op dag 14 vs. placebo 11,0-20,2%).

De mediane tijd tot de eerste verlichting van nachtelijk brandend maagzuur was 1 dag; dit is statistisch significant in vergelijking met placebo in één onderzoek (p=0,048) en benadert significantie in het andere onderzoek (p=0,069). Ongeveer 80% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur gedurende alle perioden en 90% van de nachten waren vrij van brandend maagzuur in week 2 van elk klinisch onderzoek, in vergelijking met 72,4-78,3% voor placebo. De beoordelingen van de onderzoekers van de verlichting van brandend maagzuur waren consistent met de beoordelingen van de patiënten. Deze laten significante verschillen zien tussen esomeprazol (34,7-41,8%) in vergelijking met placebo (8,0-11,4%). De onderzoekers oordeelden eveneens dat esomeprazol significant effectiever is dan placebo bij het verlichten van zure oprispingen (58,5-63,6% vs. placebo 28,3-37,4%) tijdens de evaluatie in week 2.

Na evaluatieonderzoek van de volledige behandeling (Overall Treatment Evaluation - OTE) van patiënten in week 2, rapporteerde 78,0-80,7% van de patiënten op 20 mg esomeprazol, in vergelijking met 72,4-78,3% op placebo, hun conditie als verbeterd. De meerderheid van deze patiënten beoordeelde het belang van deze verandering als belangrijk tot zeer belangrijk bij het uitvoeren van hun activiteiten in het dagelijks leven (79-86% in week 2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Esomeprazol is zuurlabiel en wordt oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating. *In vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Absorptie van esomeprazol is snel, de piekplasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosis van 40 mg en neemt toe tot 89% na herhaalde toediening eenmaal daags. Voor 20 mg esomeprazol zijn de overeenkomstige waarden respectievelijk 50% en 68%. 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.

Distributie
Het schijnbare verdelingsvolume tijdens ‘steady state’ is bij gezonde proefpersonen ongeveer 0,22 l/kg lichaamsgewicht. Esomeprazol is voor 97% aan plasma-eiwit gebonden.

Biotransformatie
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 isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie
De hieronder vermelde parameters geven voornamelijk de farmacokinetiek bij personen weer met een goed functionerend CYP2C19-enzym, de snelle metaboliseerders.

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosis en 9 l/uur na herhaalde toediening. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde toediening eenmaal

daags. Esomeprazol wordt tussen de dosisintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd zonder enige neiging tot accumulatie bij een toediening eenmaal daags. De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Bijna 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel in de feces. Minder dan 1% van de onveranderde werkzame stof wordt in de urine teruggevonden.

Lineariteit/non-lineariteit
De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. Het gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve 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.

Speciale patiëntenpopulaties
Trage metaboliseerders
Ongeveer 2,9□1,5% van de populatie mist een functioneel CYP2C19–enzym en worden trage metaboliseerders genoemd. Bij deze personen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4.
Na herhaalde toediening van eenmaal daags 40 mg esomeprazol was het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve ongeveer 100% hoger bij trage metaboliseerders dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19-enzym (snelle metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren 60% hoger.
Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht
Na een enkelvoudige dosis van 40 mg esomeprazol is het gemiddelde gebied onder de plasmaconcentratie-tijd curve bij vrouwen ongeveer 30% groter dan bij mannen. Er is echter geen verschil tussen mannen en vrouwen gezien bij herhaalde toediening eenmaal daags. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Leverinsufficiëntie
Bij patiënten met lichte tot matig-ernstige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is de stofwisseling vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van het gebied onder de plasmaconcentratietijd curve van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosis van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een dosering eenmaal daags.

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen onderzoeken 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 onveranderde werkzame stof, zal het metabolisme van esomeprazol naar verwachting niet veranderen bij patiënten met een nierfunctiestoornis.

Ouderen (≥65 jaar)
Bij oudere personen (71-80 jaar) is het metabolisme van esomeprazol niet wezenlijk veranderd.

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, toxiciteitbij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus zijn wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden: 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

Inhoud van de capsule
Glycerolmonostearaat 40-55
Hydroxypropylcellulose
Hypromellose 2910 (6 mPa·s)
Magnesiumstearaat
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), 30% dispersie
Polysorbaat 80
Suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel)
Talk
Triethyl citraat
Karmijn (E120)
Indigokarmijn (E132)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

Capsule-omhulsel
Gelatine
Indigokarmijn (E132)
Erytrosine (E127)
Allurarood AC (E129)

Drukinkt
Povidon K-17
Propyleenglycol
Schellak
Natriumhydroxide
Titaandioxide (E171)

Band
Gelatine
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) fles met een inductieverzegelde afdichting en kindveilige sluiting met daarin 14 maagsapresistente capsules. De fles bevat ook een afgesloten container met silicagel als droogmiddel.
Nexium Control capsules is beschikbaar in een verpakking van 14 of 28 capsules. Niet alle genoemde verpakkingsgroottes worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Haleon Ireland Dungarvan Limited, Knockbrack, Dungarvan, Co. Waterford, Ierland

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

EU/1/13/860/003
EU/1/13/860/005

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 augustus 2013
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2018

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

BIJLAGE II

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Haleon Italy Manufacturing S.r.l.
Via Nettunense, 90
04011 Aprilia (LT)
Italië

Haleon Germany GmbH
Barthstrasse 4
80339 Munich
Duitsland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Niet aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP - risicobeheersplan)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III

ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente tabletten

esomeprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 maagsapresistente tabletten
14 maagsapresistente tabletten
2 x 14 maagsapresistente tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

De tabletten in hun geheel doorslikken. De tabletten niet kauwen of fijnmaken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haleon Ireland Dungarvan Limited,

Knockbrack,

Dungarvan,

Co. Waterford,
Ierland

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

EU/1/13/860/001 maagsapresistente tabletten
EU/1/13/860/002 maagsapresistente tabletten
EU/1/13/860/004 maagsapresistente tabletten

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen, 18 jaar en ouder.
Niet gebruiken als u allergisch bent voor esomeprazol of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.
Neem contact op met uw apotheker of arts als:
u een geneesmiddel dat in de bijsluiter wordt genoemd gebruikt, u ouder bent dan 55 en nieuwe of recent veranderde refluxsymptomen hebt.
Hoe te gebruiken:
Neem 1 tablet per dag. Neem niet meer in dan deze dosis.

Het kan 2-3 dagen duren voordat volledige werkzaamheid en effect bereikt wordt.. Als uw symptomen verergeren of als uw symptomen niet verbeteren na gebruik van dit geneesmiddel 14 dagen op rij, neem dan contact op met uw arts.

Bij brandend maagzuur en zure oprispingen

Eén tablet per dag
Werkt 24 uur

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nexium Control 20 mg tabletten

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente tabletten

esomeprazol

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haleon Ireland Dungarvan Limited,

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente harde capsules

esomeprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente harde capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose en Allura red AC (E129). Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 maagsapresistente harde capsules
2 x 14 maagsapresistente harde capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haleon Ireland Dungarvan Limited,

Knockbrack,

Dungarvan,

Co. Waterford,
Ierland

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

EU/1/13/860/003 14 maagsapresistente harde capsules
EU/1/13/860/005 2 x 14 maagsapresistente harde capsules

13. BATCHNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Voor kortdurende behandeling van refluxsymptomen (brandend maagzuur, zure oprispingen) bij volwassenen, 18 jaar en ouder.

Niet gebruiken als u allergisch bent voor esomeprazol of voor één van de andere stoffen in dit geneesmiddel.

Neem contact op met uw apotheker of arts als:
- u een geneesmiddel dat in de bijsluiter wordt genoemd gebruikt,
- u ouder bent dan 55 en nieuwe of recent veranderde refluxsymptomen hebt.

Hoe te gebruiken:
Neem 1 capsule per dag. Neem niet meer in dan deze dosis.
De capsules in het geheel doorslikken. Capsules niet kauwen, fijnmaken of openen.
Het kan 2-3 dagen duren voordat volledige werkzaamheid en effect bereikt wordt.. Als uw symptomen verergeren of als uw symptomen niet verbeteren na gebruik van dit geneesmiddel 14 dagen op rij, neem dan contact op met uw arts.

Bij brandend maagzuur en zure oprispingen

Capsules

Eén capsule per dag
Werkt 24 uur

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Nexium Control 20 mg, capsules

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nexium Control 20 mg maagsapresistente capsules

esomeprazol

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke maagsapresistente capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat sucrose en Allura red AC (E129).

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

14 maagsapresistente capsules.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Houd de container goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Haleon Ireland Dungarvan Limited,

Knockbrack,

Dungarvan,

Co. Waterford,
Ierland

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

Bij brandend maagzuur en zure oprispingen

Neem 1 capsule per dag. Neem niet meer in dan deze dosis.
Heel doorslikken. Capsules niet kauwen, fijnmaken of openen.

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

Niet van toepassing.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

Niet van toepassing.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nexium Control 20 mg maagsapresistente tabletten
esomeprazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw apotheker u dat heeft verteld.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Wordt uw klacht na 14 dagen niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nexium Control en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen 5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
   - Verdere nuttige informatie

1. Wat is Nexium Control en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Nexium Control bevat de actieve stof esomeprazol. Het behoort tot de geneesmiddelengroep genaamd ‘protonpompremmers’. Deze middelen verminderen de hoeveelheid zuur die uw maag aanmaakt.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen).

Reflux is het terugvloeien van zuur uit de maag in de slokdarm, die kan ontstoken raken en pijnlijk worden. Dit kan symptomen bij u veroorzaken zoals een pijnlijk gevoel op de borst tot aan uw keel (brandend maagzuur) en een zure smaak in de mond (zure oprispingen).

Nexium is niet bedoeld om onmiddellijke verlichting te brengen. Het kan nodig zijn om de tabletten gedurende 2 tot 3 dagen op rij in te nemen voordat u zich beter voelt. Wordt uw klacht na 14 dagen niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor geneesmiddelen die andere protonpompremmers bevatten (bijvoorbeeld pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol of omeprazol).
- U gebruikt een geneesmiddel dat nelfinavir bevat (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie).

- U heeft in het verleden ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of mondzweren gekregen na het innemen van Nexium Control of andere verwante geneesmiddelen.

U mag dit geneesmiddel niet innemen als een van de bovenstaande situaties voor u geldt. Als u daar niet zeker van bent, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als:
- u in het verleden een maagzweer of maagoperatie heeft gehad.
- u een onderhoudsbehandeling voor reflux of brandend maagzuur heeft gehad gedurende 4 weken of langer. Dit kan kan duiden op een ernstigere aandoening
- u vaak een piepende ademhaling hebt, vooral bij brandend maagzuur.
- u geelzucht (geelverkleuring van de huid of ogen) of ernstige leverproblemen heeft.
- u ernstige nierproblemen heeft.
- u ouder bent dan 55 jaar en nieuwe of recent gewijzigde refluxsymptomen heeft of als u elke dag vrij verkrijgbare geneesmiddelen voor de spijsvertering nodig heeft.
- u ooit een huidreactie kreeg na behandeling met een geneesmiddel vergelijkbaar met Nexium Control dat de productie van maagzuur remt. Er zijn ernstige huidreacties, waaronder StevensJohnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) gemeld in verband met behandeling met Nexium Control. Als u verschijnselen van deze ernstige huidreacties opmerkt, zoals beschreven in rubriek 4, moet u stoppen met het gebruik van Nexium Control en onmiddellijk een arts raadplegen.
- u binnenkort een endoscopie of een ureum-ademtest moet ondergaan.
- u binnenkort een specifieke bloedtest (Chromogranin A) moet ondergaan.

Overleg onmiddellijk met uw arts als een van de volgende symptomen, die een teken kunnen zijn van een andere, ernstigere, ziekte, voor of na het innemen van dit geneesmiddel bij u optreden:
- U verliest zonder enige aanleiding veel gewicht.
- U heeft moeite met of pijn bij het slikken.
- U krijgt maagpijn of spijsverteringsklachten, zoals misselijkheid, een vol gevoel, opgeblazen gevoel, vooral na voedselinname.
- U braakt voedsel of bloed, wat op donker koffiedik in uw braaksel kan lijken.
- U heeft zwarte ontlasting (gestold bloed in de ontlasting).
- U heeft ernstige of aanhoudende diarree; esomeprazol is in verband gebracht met een klein verhoogd risico op infectieuze diarree.
- Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u huiduitslag krijgt, vooral op plekken die blootgesteld worden aan zonlicht, aangezien u uw behandeling met Nexium Control mogelijk zal moeten stopzetten. Denk eraan ook melding te maken van andere bijwerkingen zoals pijn in uw gewrichten.

Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer u pijn op de borst ervaart gepaard gaand met een licht gevoel in het hoofd, zweten, duizeligheid of schouderpijn met kortademigheid. Dit kan duiden op een ernstig hartaandoening.

Geldt één van de bovenstaande situaties voor u (ook als u daar niet zeker van bent), overleg dit onmiddellijk met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nexium Control nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De werking van deze geneesmiddelen zou door dit geneesmiddel namelijk kunnen veranderen en andersom zouden deze geneesmiddelen ook de werking van Nexium Control kunnen veranderen.

Neem dit geneesmiddel niet in als u ook een geneesmiddel gebruikt dat nelfinavir of rilpivirine bevat (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie).

Vertel het uw arts of apotheker zeker als u clopidogrel gebruikt (voor het voorkomen van bloedproppen).

Neem dit geneesmiddel niet in combinatie met andere geneesmiddelen in die de hoeveelheid zuur dat wordt aangemaakt in uw maag verlagen, zoals protonpompremmers (bijvoorbeeld pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol of omeprazol) of een H_2-antagonist (bijvoorbeeld ranitidine of famotidine).

Indien nodig mag u dit geneesmiddel in combinatie met antacida (bijvoorbeeld magaldraat, alginezuur, natriumbicarbonaat, aluminiumhydroxide, magnesiumcarbonaat of combinaties daarvan) gebruiken.

Vertel het uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- Ketoconazol en itraconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen).
- Voriconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen) en claritromycine (gebruikt om infecties te behandelen). Uw arts kan uw dosis Nexium Control aanpassen als u ook ernstige leverproblemen heeft en behandeld wordt voor een lange periode.
- Erlotinib (gebruikt voor de behandeling van kanker)
- Levothyroxine (gebruikt voor de behandeling van hypothyreoïdie)
- Methotrexaat (gebruikt bij de behandeling van kanker en reumatische aandoeningen)
- Digoxine (gebruikt bij hartproblemen)
- Atazanavir, saquinavir (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie)
- Citalopram, imipramine of clomipramine (gebruikt om depressie te behandelen)
- Diazepam (gebruikt voor de behandeling van angst, om spieren te ontspannen of bij epilepsie)
- Fenytoïne (gebruikt bij epilepsie)
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om uw bloed te verdunnen, zoals warfarine. Uw arts zal u willen controleren als u begint of stopt met het innemen van Nexium Control
- Cilostazol (gebruikt bij de behandeling van ‘claudicatio intermittens’ – een aandoening waarbij u door onvoldoende doorbloeding in de beenspieren pijn heeft en moeite heeft met lopen)
- Cisapride (gebruikt voor problemen met de spijsvertering en brandend maagzuur)
- Rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose)
- Tacrolimus (gebruikt bij orgaantransplantatie)
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (gebruikt om depressie te behandelen)

Zwangerschap en borstvoeding

Als voorzorgsmaatregel, vermijd u bij voorkeur Nexium Control tijdens de zwangerschap. Neem dit geneesmiddel niet in wanneer u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vraag uw arts of apotheker om raad voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Nexium Control invloed zal hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of om machines te gebruiken. Maar bijwerkingen zoals duizeligheid en problemen met zien kunnen soms voorkomen (zie rubriek 4). Wanneer dit voorkomt, moet u geen voertuig besturen of machines gebruiken.

Nexium Control bevat sucrose en natrium

Nexium Control bevat suikerbolletjes, welke sucrose bevatten, een soort suiker. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet kunt verdragen, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Nexium Control bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosering is één tablet per dag.
- Neem niet meer in dan deze aanbevolen dosering van één tablet (20 mg) per dag, ook al voelt u geen onmiddellijke verlichting.
- Het kan nodig zijn om de tabletten gedurende 2 of 3 dagen op rij in te nemen voordat uw refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen) verminderen.
- De duur van de behandeling is maximaal 14 dagen.
- Wanneer u volledige verlichting heeft van de refluxsymptomen, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel.
- Worden uw refluxsymptomen na inname gedurende 14 dagen op rij niet minder, of worden ze zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Als u aanhoudende of langdurige, vaak terugkerende symptomen heeft, zelfs na behandeling met dit geneesmiddel, moet u contact opnemen met uw arts.

Gebruiksaanwijzing

- U kunt uw tablet op ieder moment van de dag innemen met voedsel of op een lege maag.
- Slik uw tablet in zijn geheel door met een half glas water. Kauw niet op de tablet en maak de tablet niet fijn. Elke tablet bevat namelijk korreltjes met een beschermend laagje dat het geneesmiddel beschermt tegen afbraak door het maagzuur. Het is daarom belangrijk om de korreltjes niet te beschadigen.

Andere mogelijkheid om dit geneesmiddel in te nemen

- Doe de tablet in een glas (niet bruisend) water. Gebruik geen andere vloeistoffen.
- Roer tot de tablet uiteenvalt (het mengsel wordt troebel), drink het mengsel dan onmiddellijk of binnen 30 minuten op. Roer het mengsel altijd even door vlak voor u het opdrinkt.
- Om er zeker van te zijn dat u alles van het geneesmiddel hebt opgedronken, spoelt u uw glas goed om met een half glas water en drinkt u dit vervolgens op. De korreltjes bevatten het geneesmiddel, dus niet kauwen of fijnmaken.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Nexium Control heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of apotheker. U kunt symptomen zoals diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping), misselijkheid of braken en zwakte ervaren.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt, nog op dezelfde dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Nexium Control en neem direct contact op met uw arts als bij u één van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt:

- Plotseling piepende ademhaling, zwelling van uw lippen, tong en keel, huiduitslag, flauwvallen of moeite met slikken (ernstige allergische reactie, zelden gezien).
- Roodheid van de huid met blaarvorming of vervelling. Er kunnen ook ernstige blaren en bloedingen optreden aan de lippen, ogen, mond, neus en geslachtsorganen. Dit zou het 'StevensJohnson-syndroom' of 'toxische epidermale necrolyse' kunnen zijn, zeer zelden gezien.
- Geelverkleuring van de huid, donkere urine en vermoeidheid, dit kunnen symptomen zijn van leverproblemen, zelden gezien.
- Huiduitslag op een groot deel van uw lichaam, hoge lichaamstemperatuur en opgezette lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom), zeer zelden gezien.

Overleg zo snel mogelijk met uw arts als u een van de volgende klachten van infectie opmerkt:

Dit geneesmiddel kan in zeer zeldzame gevallen de witte bloedcellen aantasten wat kan leiden tot een tekortkoming in het immuunsysteem. Als u een infectie heeft met verschijnselen zoals koorts met een **ernstig** verminderde algehele conditie of koorts met verschijnselen van een lokale infectie zoals nekpijn, keelpijn of pijn in de mond of problemen met plassen, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts, zodat een tekort aan witte bloedcellen (agranulocytose) kan worden uitgesloten via een bloedtest. Het is belangrijk dat u informatie geeft over de geneesmiddelen die u op dat moment gebruikt.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Problemen met uw maag of darmen: diarree, maagpijn, obstipatie, winderigheid (flatulentie).
- Misselijkheid of overgeven (braken).
- Benigne poliepen in de maag

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- Opzwellen van de voeten en enkels.
- Verstoorde slaap (slapeloosheid), slaperig gevoel.
- Duizeligheid, tintelend gevoel waaronder slapende ledematen.
- Draaierig gevoel (vertigo).
- Droge mond.
- Verhoogde leverenzymen in bloedtesten die meten hoe de lever werkt.
- Huiduitslag, netelroos (bultjes) en jeuk.

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

- Bloedziekten zoals een verlaagde hoeveelheid witte bloedcellen of bloedplaatjes. Dit kan zwakte en blauwe plekken veroorzaken of kan het optreden van infecties verhogen.
- Lage hoeveelheid natrium in het bloed. Dit kan zwakte, overgeven en kramp veroorzaken.
- Gevoel van onrust, verwarring of neerslachtigheid.
- Smaakveranderingen.
- Gezichtsproblemen zoals wazig zien.
- Plotseling gevoel van piepende ademhaling of kortademigheid (bronchospasmen).
- Een ontsteking in de mondholte.
- Een infectie ‘spruw’ genoemd, die de darmen kan aantasten en veroorzaakt wordt door een schimmel.
- Haaruitval (alopecia).
- Huiduitslag bij blootstelling aan zonlicht.
- Gewrichtspijn (artralgie) of spierpijn (myalgie).
- Algeheel gevoel van onwel zijn en futloosheid.
- Toegenomen transpiratie.

Zeer zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Laag aantal van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (een aandoening die pancytopenie wordt genoemd).
- Agressie.
- Het zien, voelen of horen van dingen die er niet zijn (hallucinaties).
- Ernstige leverproblemen die kunnen leiden tot leverfalen en hersenontsteking.
- Spierzwakte.
- Ernstige nierproblemen.
- Borstvorming bij mannen.

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

- Laag magnesiumgehalte in het bloed. Dit kan zwakte, overgeven, kramp, trillen en veranderingen in hartslag (aritmieën) veroorzaken. Als u zeer laag magnesiumgehalte heeft, kunt u ook een laag calcium- of kaliumgehalte in het bloed hebben.
- Ontsteking in de darmen (dit kan leiden tot diarree).
- Huiduitslag, mogelijk met pijn in de gewrichten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30ºC.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is esomeprazol. Elke maagsapresistente tablet bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn glycerolmonostearaat 40-55, hydroxypropylcellulose, hypromellose, roodbruin ijzeroxide (E 172), geel ijzeroxide (E 172), magnesiumstearaat, methacrylzuur/ethylacrylaatcopolymeer (1:1), dispersie van 30%, microkristallijne cellulose, synthetische paraffine, macrogol 6000, polysorbaat 80, crospovidon (Type A), natriumstearylfumaraat, suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel), talk, titaandioxide (E 171) en triethyl citraat (zie rubriek 2, “Nexium Control bevat sucrose en natrium”).

Hoe ziet Nexium Control eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nexium Control 20 mg maagsapresistente tabletten zijn lichtroze, ovaal, biconvex 14 mm x 7 mm, filmomhuld, hebben de inscriptie ‘20 mG’ aan de ene kant en A/EH aan de andere kant.

Nexium Control is verkrijgbaar in verpakkingsgrootten van 7, 14 en 28 maagsapresistente tabletten in blisterverpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Haleon Ireland Dungarvan Limited, Knockbrack, Dungarvan, Co. Waterford, Ierland

Fabrikant
Haleon Italy Manufacturing S.r.l., Via Nettunense, 90, 04011, Aprilia (LT), Italië

Haleon Germany GmbH, Barthstrasse 4, 80339 Munich, Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.

VERDERE NUTTIGE INFORMATIE

Wat zijn de symptomen van brandend maagzuur?

De normale symptomen van reflux zijn een pijnlijk gevoel in de borstkas dat naar uw keel omhoog komt (brandend maagzuur) en een zure smaak in de mond (zure oprispingen).

Waarom krijgt u deze symptomen?

Brandend maagzuur kan het gevolg zijn van teveel eten, vet eten, te snel eten of het drinken van veel alcohol. U kunt ook merken dat u meer last krijgt van brandend maagzuur als u gaat liggen. Als u met overgewicht kampt of rookt, vergroot u uw kans op brandend maagzuur.

Wat kan ik doen om mijn symptomen te verlichten?

- Gezonder eten en, pittig en vet eten en grote maaltijden voor het slapengaan vermijden.
- Frisdrank, koffie, chocolade en alcohol vermijden.
- Langzaam eten en kleinere porties nemen.
- Proberen af te vallen.
- Stoppen met roken.

Wanneer moet ik advies vragen of hulp zoeken?

- Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer u pijn op de borst ervaart gepaard gaand met een licht gevoel in het hoofd, zweten, duizeligheid of schouderpijn met kortademigheid..
- Als u een van de symptomen ervaart die in rubriek 2 van deze bijsluiter zijn beschreven en de bijsluiter u adviseert contact op te nemen met uw arts of apotheker.
- Als u last hebt van een bijwerking die in rubriek 4 is beschreven, waarvoor medische zorg vereist is.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Nexium Control 20 mg maagsapresistente harde capsules
esomeprazol

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw apotheker u dat heeft verteld.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw apotheker.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Wordt uw klacht na 14 dagen niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Nexium Control en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen 5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
   - Verdere nuttige informatie

1. Wat is Nexium Control en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Nexium Control bevat de actieve stof esomeprazol. Het behoort tot de geneesmiddelengroep genaamd ‘protonpompremmers’. Deze middelen verminderen de hoeveelheid zuur die uw maag aanmaakt.

Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen voor de kortdurende behandeling van refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen).

Reflux is het terugvloeien van zuur uit de maag in de slokdarm, die kan ontstoken raken en pijnlijk worden. Dit kan symptomen bij u veroorzaken zoals een pijnlijk gevoel op de borst tot aan uw keel (brandend maagzuur) en een zure smaak in de mond (zure oprispingen).

Nexium is niet bedoeld om onmiddellijke verlichting te brengen. Het kan nodig zijn om de capsules gedurende 2 tot 3 dagen op rij in te nemen voordat u zich beter voelt. Wordt uw klacht na 14 dagen niet minder, of wordt hij zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U bent allergisch voor geneesmiddelen die andere protonpompremmers bevatten (bijvoorbeeld pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol of omeprazol).
- U gebruikt een geneesmiddel dat nelfinavir bevat (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie).

- U heeft in het verleden ernstige huiduitslag of huidafschilfering, blaarvorming en/of mondzweren gekregen na het innemen van Nexium Control of andere verwante geneesmiddelen.

U mag dit geneesmiddel niet innemen als een van de bovenstaande situaties voor u geldt. Als u daar niet zeker van bent, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt als:
- u in het verleden een maagzweer of maagoperatie heeft gehad.
- u een onderhoudsbehandeling voor reflux of brandend maagzuur heeft gehad gedurende 4 weken of langer. Dit kan een teken zij van een ernstigere aandoening.
- u hebt vaak piepende ademhaling, vooral bij brandend maagzuur
- u geelzucht (geelverkleuring van de huid of ogen) of ernstige leverproblemen heeft.
- u ernstige nierproblemen heeft.
- u ouder bent dan 55 jaar en nieuwe of recent gewijzigde refluxsymptomen heeft of als u elke dag vrij verkrijgbare geneesmiddelen voor de spijsvertering nodig heeft.
- u ooit een huidreactie kreeg na behandeling met een geneesmiddel vergelijkbaar met Nexium Control dat de productie van maagzuur remt. Er zijn ernstige huidreacties, waaronder StevensJohnson-syndroom, toxische epidermale necrolyse en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) gemeld in verband met behandeling met Nexium Control. Als u verschijnselen van deze ernstige huidreacties opmerkt, zoals beschreven in rubriek 4, moet u stoppen met het gebruik van Nexium Control en onmiddellijk een arts raadplegen.
- u binnenkort een endoscopie of ureum-ademtest moet ondergaan.
- u binnenkort een specifieke bloedtest (Chromogranin A) moet ondergaan.

Overleg onmiddellijk met uw arts als een van de volgende symptomen, die een teken kunnen zijn van een andere, ernstigere, ziekte, voor of na het innemen van dit geneesmiddel bij u optreden:
- U verliest zonder enige aanleiding veel gewicht.
- U heeft moeite met of pijn bij het slikken.
- U krijgt maagpijn of spijsverteringsklachten, zoals misselijkheid, een vol gevoel, opgeblazen gevoel, vooral na voedselinname.
- U braakt voedsel of bloed, wat op donker koffiedik in uw braaksel kan lijken.
- U heeft zwarte ontlasting (gestold bloed in de ontlasting).
- U heeft ernstige of aanhoudende diarree; esomeprazol is in verband gebracht met een klein verhoogd risico op infectieuze diarree.
- Vertel het uw arts zo snel mogelijk als u huiduitslag krijgt, vooral op plekken die blootgesteld worden aan zonlicht, aangezien u uw behandeling met Nexium Control mogelijk zal moeten stopzetten. Denk eraan ook melding te maken van andere bijwerkingen zoals pijn in uw gewrichten.

Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer u pijn op de borst ervaart gepaard gaand met een licht gevoel in het hoofd, zweten, duizeligheid of schouderpijn met kortademigheid. Dit kan duiden op een ernstig hartaandoening.

Geldt één van de bovenstaande situaties voor u (ook als u daar niet zeker van bent), overleg dit onmiddellijk met uw arts.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit geneesmiddel mag niet gebruikt worden door kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Nexium Control nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. De werking van deze geneesmiddelen zou door dit geneesmiddel namelijk kunnen veranderen en andersom zouden deze geneesmiddelen ook de werking van Nexium Control kunnen veranderen.

Neem dit geneesmiddel niet in als u ook een geneesmiddel gebruikt dat nelfinavir of rilpivirine bevat (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie).

Vertel het uw arts of apotheker zeker als u clopidogrel gebruikt (voor het voorkomen van bloedproppen).

Neem dit geneesmiddel niet in combinatie met andere geneesmiddelen in die de hoeveelheid zuur dat wordt aangemaakt in uw maag verlagen, zoals protonpompremmers (bijvoorbeeld pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol of omeprazol) of een H_2-antagonist (bijvoorbeeld ranitidine of famotidine).

Indien nodig mag u dit geneesmiddel in combinatie met antacida (bijvoorbeeld magaldraat, alginezuur, natriumbicarbonaat, aluminiumhydroxide, magnesiumcarbonaat of combinaties daarvan) gebruiken.

Vertel het uw arts of apotheker als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:
- Ketoconazol en itraconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen).
- Voriconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen) en claritromycine (gebruikt om infecties te behandelen). Uw arts kan uw dosis Nexium Control aanpassen als u ook ernstige leverproblemen heeft en behandeld wordt voor een lange periode.
- Erlotinib (gebruikt voor de behandeling van kanker).
- Methotrexaat (gebruikt bij de behandeling van kanker en reumatische aandoeningen).
- Digoxine (gebruikt bij hartproblemen).
- Atazanavir, saquinavir (gebruikt voor de behandeling van hiv-infectie).
- Citalopram, imipramine of clomipramine (gebruikt om depressie te behandelen).
- Diazepam (gebruikt voor de behandeling van angst, om spieren te ontspannen of bij epilepsie).
- Fenytoïne (gebruikt bij epilepsie).
- Geneesmiddelen die gebruikt worden om uw bloed te verdunnen, zoals warfarine. Uw arts zal u willen controleren als u begint of stopt met het innemen van Nexium Control.
- Cilostazol (gebruikt bij de behandeling van ‘claudicatio intermittens’ – een aandoening waarbij u door onvoldoende doorbloeding in de beenspieren pijn heeft en moeite heeft met lopen).
- Cisapride (gebruikt voor problemen met de spijsvertering en brandend maagzuur).
- Rifampicine (gebruikt voor de behandeling van tuberculose).
- Tacrolimus (gebruikt bij orgaantransplantatie).
- Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (gebruikt om depressie te behandelen).

Zwangerschap en borstvoeding

Als voorzorgsmaatregel, vermijd u bij voorkeur Nexium Control tijdens de zwangerschap. Neem dit geneesmiddel niet in wanneer u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Vraag uw arts of apotheker om raad voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Nexium Control invloed zal hebben op uw vermogen om een voertuig te besturen of om machines te gebruiken. Maar bijwerkingen zoals duizeligheid en problemen met zien

kunnen soms voorkomen (zie rubriek 4). Wanneer dit voorkomt, moet u geen voertuig besturen of machines gebruiken.

Nexium Control bevat sucrose, natrium en Allura red AC (E129).

Nexium Control bevat suikerbolletjes, welke sucrose bevatten, een soort suiker. Als uw arts u heeft verteld dat u sommige suikers niet kunt verdragen, overleg dan met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Nexium Control bevat minder dan 1 mmol natrium (23mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Nexium Control bevat azokleurstof, Allura red AC (E129), die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel moet u innemen?

- De aanbevolen dosering is één capsule per dag.
- Neem niet meer in dan deze aanbevolen dosering van één capsule (20 mg) per dag, ook al voelt u geen onmiddellijke verlichting.
- Het kan nodig zijn om de capsules gedurende 2 of 3 dagen op rij in te nemen voordat uw refluxsymptomen (bijvoorbeeld brandend maagzuur en zure oprispingen) verminderen.
- De duur van de behandeling is maximaal 14 dagen.
- Wanneer u volledige verlichting heeft van de refluxsymptomen, stop dan met het innemen van dit geneesmiddel.
- Worden uw refluxsymptomen na inname gedurende 14 dagen op rij niet minder, of worden ze zelfs erger? Neem dan contact op met uw arts.

Als u aanhoudende of langdurige, vaak terugkerende symptomen heeft, zelfs na behandeling met dit geneesmiddel, moet u contact opnemen met uw arts.

Gebruiksaanwijzing

- U kunt uw capsule op ieder moment van de dag innemen met voedsel of op een lege maag.
- Slik uw capsule in zijn geheel door met een half glas water. Kauw niet op de capsule en maak de capsule niet fijn of open. Elke capsule bevat namelijk korreltjes met een beschermend laagje dat het geneesmiddel beschermt tegen afbraak door het maagzuur. Het is daarom belangrijk om de korreltjes niet te beschadigen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer Nexium Control heeft ingenomen dan u zou mogen, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts of apotheker. U kunt symptomen zoals diarree, maagpijn, obstipatie (verstopping), misselijkheid of braken en zwakte ervaren.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten in te nemen, neem deze dan alsnog in zodra u eraan denkt, nog op dezelfde dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Stop met het innemen van Nexium Control en neem direct contact op met uw arts als bij u één van de volgende ernstige bijwerkingen optreedt:

- Plotseling piepende ademhaling, zwelling van uw lippen, tong en keel, huiduitslag, flauwvallen of moeite met slikken (ernstige allergische reactie, zelden gezien).
- Roodheid van de huid met blaarvorming of vervelling. Er kunnen ook ernstige blaren en bloedingen optreden aan de lippen, ogen, mond, neus en geslachtsorganen. Dit zou het 'StevensJohnson-syndroom' of 'toxische epidermale necrolyse' kunnen zijn, zeer zelden gezien.
- Geelverkleuring van de huid, donkere urine en vermoeidheid, dit kunnen symptomen zijn van leverproblemen, zelden gezien.
- Huiduitslag op een groot deel van uw lichaam, hoge lichaamstemperatuur en opgezette lymfeklieren (DRESS-syndroom of geneesmiddelenovergevoeligheidssyndroom), zeer zelden gezien.

Overleg zo snel mogelijk met uw arts als u een van de volgende klachten van infectie opmerkt:

Dit geneesmiddel kan in zeer zeldzame gevallen de witte bloedcellen aantasten wat kan leiden tot een tekortkoming in het immuunsysteem. Als u een infectie heeft met verschijnselen zoals koorts met een **ernstig** verminderde algehele conditie of koorts met verschijnselen van een lokale infectie zoals nekpijn, keelpijn of pijn in de mond of problemen met plassen, moet u zo snel mogelijk contact opnemen met uw arts, zodat een tekort aan witte bloedcellen (agranulocytose) kan worden uitgesloten via een bloedtest. Het is belangrijk dat u informatie geeft over de geneesmiddelen die u op dat moment gebruikt.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- Hoofdpijn.
- Problemen met uw maag of darmen: diarree, maagpijn, obsstipatie, winderigheid (flatulentie).
- Misselijkheid of overgeven (braken).
- Benigne poliepen in de maag

Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers)

- Opzwellen van de voeten en enkels.
- Verstoorde slaap (slapeloosheid), slaperig gevoel.
- Duizeligheid, tintelend gevoel waaronder slapende ledematen.
- Draaierig gevoel (vertigo).
- Droge mond.
- Verhoogde leverenzymen in bloedtesten die meten hoe de lever werkt.
- Huiduitslag, netelroos (bultjes) en jeuk.

Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 gebruikers)

- Bloedziekten zoals een verlaagde hoeveelheid witte bloedcellen of bloedplaatjes. Dit kan zwakte en blauwe plekken veroorzaken of kan het optreden van infecties verhogen.
- Lage hoeveelheid natrium in het bloed. Dit kan zwakte, overgeven en kramp veroorzaken.
- Gevoel van onrust, verwarring of neerslachtigheid.
- Smaakveranderingen.
- Gezichtsproblemen zoals wazig zien.
- Plotseling gevoel van piepende ademhaling of kortademigheid (bronchospasmen).
- Een ontsteking in de mondholte.
- Een infectie 'spruw' genoemd, die de darmen kan aantasten en veroorzaakt wordt door een schimmel.
- Haaruitval (alopecia).
- Huiduitslag bij blootstelling aan zonlicht.
- Gewrichtspijn (artralgie) of spierpijn (myalgie).
- Algeheel gevoel van onwel zijn en futloosheid.
- Toegenomen transpiratie.

Zeer zelden (kan voorkomen bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- Laag aantal van rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes (een aandoening die pancytopenie wordt genoemd).
- Agressie.
- Het zien, voelen of horen van dingen die er niet zijn (hallucinaties).
- Ernstige leverproblemen die kunnen leiden tot leverfalen en hersenontsteking.
- Spierzwakte.
- Ernstige nierproblemen.
- Borstvorming bij mannen.

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

- Laag magnesiumgehalte in het bloed. Dit kan zwakte, overgeven, kramp, trillen en veranderingen in hartslag (aritmieën) veroorzaken. Als u zeer laag magnesiumgehalte heeft, kunt u ook een laag calcium- of kaliumgehalte in het bloed hebben.
- Ontsteking in de darmen (dit kan leiden tot diarree).
- Huiduitslag, mogelijk met pijn in de gewrichten.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en fles na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren beneden 30ºC.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking, ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is esomeprazol. Elke maagsapresistente harde capsule bevat 20 mg esomeprazol (als magnesiumtrihydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn glycerolmonostearaat 40-55, hydroxypropylcellulose, hypromellose, magnesiumstearaat, methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1), dispersie van 30%, polysorbaat 80, suikerbolletjes (sucrose en maïszetmeel), talk, triethy lcitraat, karmijn (E120), indigokarmijn (E132), titaandioxide (E171), geel ijzeroxide (E172), erytrosine (E127), allurarood AC (E129), povidon K-17, propyleenglycol, schellak, natriumhydroxide en gelatine (zie rubriek 2, ‘Nexium Control bevat sucrose, natrium en allura red AC (E129)’).

Hoe ziet Nexium Control eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Nexium Control 20 mg maagsapresistente harde capsules zijn ongeveer 11 x 5 mm capsules met een doorzichtige romp en een amethist kapje met daarop in wit ‘NEXIUM 20 MG’ gedrukt. De capsule heeft een gele band in het midden en bevat gele en paarse maagsapresistente korreltjes.

Nexium Control is verkrijgbaar in hoge dichtheid polyethyleen (HDPE) flessen met een inductieverzegelde afsluiting en een kindveilige sluiting. De fles bevat ook een afgesloten container met silicagel als droogmiddel.
Elke verpakking bevat 1 of 2 flessen, elk met 14 maagsapresistente harde capsules. Niet alle verpakingsgroottes worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen
Haleon Ireland Dungarvan Limited, Knockbrack, Dungarvan, Co. Waterford,
Ierland

Fabrikant
Haleon Italy Manufacturing S.r.l., Via Nettunense, 90, 04011, Aprilia (LT), Italië

Haleon Germany GmbH, Barthstrasse 4, 80339 Munich, Duitsland

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).

VERDERE NUTTIGE INFORMATIE

Wat zijn de symptomen van brandend maagzuur?

De normale symptomen van reflux zijn een pijnlijk gevoel in de borstkas dat naar uw keel omhoog komt (brandend maagzuur) en een zure smaak in de mond (zure oprispingen).

Waarom krijgt u deze symptomen?

Brandend maagzuur kan het gevolg zijn van teveel eten, vet eten, te snel eten of het drinken van veel alcohol. U kunt ook merken dat u meer last krijgt van brandend maagzuur als u gaat liggen. Als u met overgewicht kampt of rookt, vergroot u uw kans op brandend maagzuur.

Wat kan ik doen om mijn symptomen te verlichten?

- Gezonder eten en, pittig en vet eten en grote maaltijden voor het slapengaan vermijden.
- Frisdrank, koffie, chocolade en alcohol vermijden.
- Langzaam eten en kleinere porties nemen.
- Proberen af te vallen.
- Stoppen met roken.

Wanneer moet ik advies vragen of hulp zoeken?

- Raadpleeg onmiddellijk een arts wanneer u pijn op de borst ervaart gepaard gaand met een licht gevoel in het hoofd, zweten, duizeligheid of schouderpijn met kortademigheid..
- Als u een van de symptomen ervaart die in rubriek 2 van deze bijsluiter zijn beschreven en de bijsluiter u adviseert contact op te nemen met uw arts of apotheker.
- Als u last hebt van een bijwerking die in rubriek 4 is beschreven, waarvoor medische zorg vereist is.