

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Esomeprazol Mylan 20 mg, harde maagsapresistente capsules
Esomeprazol Mylan 40 mg, harde maagsapresistente capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Esomeprazol Mylan 20 mg: Bevat per capsule 20 mg esomeprazol (als esomeprazolmagnesium).
Esomeprazol Mylan 40 mg: Bevat per capsule 40 mg esomeprazol (als esomeprazolmagnesium).

Hulpstof met bekend effect

Esomeprazol Mylan 20 mg: Elke capsule bevat 45,58 mg sucrose.
Esomeprazol Mylan 40 mg: Elke capsule bevat 91,16 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsules.

20 mg:

Witte tot crèmekleurige korreltjes in een harde, roze, gelatinecapsule met een lengte van 15,8 mm ± 0,4 mm en een breedte van ongeveer 5,85 mm ± 0,03 mm met de opdruk "Mylan" boven "EM 20" met zwarte inkt.

40 mg:

Witte tot crèmekleurige korreltjes in een harde, bruine, gelatinecapsule met een lengte van 19,3 mm ± 0,4 mm en een breedte van ongeveer 6,93 mm ± 0,03 mm met de opdruk "Mylan" boven "EM 40" met zwarte inkt.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Esomeprazol is geïndiceerd bij:

Volwassenen:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- behandeling van erosieve refluxoesofagitis;
- onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven;
- behandeling van symptomen van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ).

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica

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

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

- ter genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera;
- ter preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

Jongvolwassenen vanaf 12 jaar:

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

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

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni in combinatie met antibiotica

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.

Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolgetherapie aanbevolen.

- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven

Eenmaal daags 20 mg.

- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux (GORZ)

Eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door eenmaal daags 20 mg in te nemen. Zo nodig ('on demand') kan eenmaal daags 20 mg worden ingenomen. Bij patiënten die met NSAIDs worden behandeld en een risico hebben op het ontwikkelen van gastrische en duodenale ulcera, wordt het gebruik van zo nodig ('on demand') voor het onder controle houden van de symptomen, niet aanbevolen.

Eradicatie van *Helicobacter pylori* in combinatie met geschikte antibiotica

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

Tweemaal daags gedurende 7 dagen: 1 tablet esomeprazol 20 mg plus 1000 mg amoxicilline plus 500 mg claritromycine.

Patiënten die een voortdurende behandeling met NSAID's nodig hebben

- Genezing van NSAID-geassocieerde gastrische ulcera
De aanbevolen dosering is eenmaal daags 20 mg. De duur van de behandeling is 4-8 weken.
- Preventie van NSAID-geassocieerde gastro-duodenale ulcera bij risicopatiënten:
Eenmaal daags 20 mg.

Vervolgbehandeling na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

40 mg eenmaal daags gedurende 4 weken na intraveneuze behandeling ter preventie van recidiefbloedingen van peptische ulcera.

Behandeling van het Zollinger-Ellisonsyndroom

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

Speciale populaties

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig. Patiënten met een ernstig gestoorde nierfunctie dienen, vanwege de beperkte ervaring, met voorzichtigheid te worden behandeld (zie ook rubriek 5.2).

Verminderde leverfunctie

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

Ouderen

Bij ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig.

Pediatrie populatie

Jongeren vanaf twaalf jaar

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ)

- Behandeling van erosieve refluxoesofagitis

Eenmaal daags 40 mg gedurende 4 weken.

Bij patiënten die dan niet zijn genezen of die nog aanhoudende klachten hebben, wordt een 4-weekse vervolghtherapie aanbevolen.

- Onderhoudsbehandeling ter voorkoming van recidieven

Eenmaal daags 20 mg.

- Behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux (GORZ)

Eenmaal daags 20 mg bij patiënten zonder oesofagitis. Als de klachten niet binnen 4 weken onder controle zijn, dient de patiënt nader onderzocht te worden. Wanneer de klachten verdwenen zijn, kunnen vervolgens terugkerende klachten onder controle gehouden worden door eenmaal daags 20 mg in te nemen.

Behandeling van een door *Helicobacter pylori* veroorzaakte ulcus duodeni

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

De aanbevolen dosering is:

Gewicht	Dosering
30 - 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol Mylan 20 mg, amoxicilline

	750 mg en claritromycine 7,5 mg / kg lichaamsgewicht tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Esomeprazol Mylan 20 mg, amoxicilline 1000 mg en claritromycine 500 mg tegelijkertijd toegediend tweemaal daags gedurende een week.

Kinderen onder de twaalf jaar

Andere formuleringen van dit geneesmiddel kunnen beter geschikt zijn voor kinderen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik. De capsules heel innemen met een glas (leiding)water. De capsules mogen niet gekauwd of fijngemalen worden. Voor patiënten met slikproblemen kunnen de capsules worden geopend en de korreltjes kunnen in een half glas (leiding)water worden gedaan. Andere vloeistoffen mogen niet gebruikt worden, omdat de maagsapresistente coating rondom de korrels kan worden opgelost. Drink de vloeistof met de korrels binnen 30 minuten op. Spoel het glas na met een half glas water en drink dit op. De korrels mogen niet gekauwd of fijngemalen worden.

Voor patiënten die niet kunnen slikken, kunnen de capsules worden geopend en de korreltjes worden gemengd met (leiding)water, waarna het kan worden toegediend via een sonde. Het is belangrijk dat de geschiktheid van de geselecteerde spuit en sonde zorgvuldig worden getest. Voor bereidings- en toedieningsinstructies zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

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

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Onderhoudsbehandeling

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

Behandeling "on demand"

Patiënten die esomeprazol zo nodig ('on demand') gebruiken, moeten worden aangeraden contact op te nemen met hun arts, indien de aard van hun klachten verandert.

Helicobacter pylori eradicator

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

Gastrointestinale infecties

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

Absorptie van vitamine B12

Esomeprazol kan, zoals alle zuurremmende geneesmiddelen, de opname van vitamine B12 verminderen (cyanocobalamine) als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Dit dient te worden overwogen bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12 opname bij lange termijn behandeling.

Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gerapporteerd bij patiënten die gedurende tenminste 3 maanden, maar in de meeste gevallen langer dan 1 jaar, behandeld werden met een protonpompremmer (PPIs) zoals esomeprazol. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie kunnen optreden, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, echter, deze kunnen sluipend beginnen en derhalve over het hoofd gezien worden. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en het beëindigen van de behandeling met de betreffende protonpompremmer. Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden, of patiënten die protonpompremmers gebruiken samen met digoxine of medicatie die hypomagnesiëmie veroorzaakt (b.v. diuretica), dient overwogen te worden de magnesiumspiegels te meten voor start van de behandeling en op gezette tijden tijdens de behandeling.

Risico op breuken

Protonpompremmers, met name wanneer deze in hoge doseringen en gedurende langere tijd (> 1 jaar) gebruikt worden, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfracturen mogelijk verhogen, voornamelijk bij ouderen of in het geval van andere aanwezige risicofactoren. Observatieve studies suggereren dat protonpompremmers het overall risico op fracturen met 10-40% kunnen verhogen. Een deel van deze verhoging zou mogelijk toegekend kunnen worden aan andere risicofactoren. Patiënten met een risico op osteoporose dienen een behandeling volgens de huidige klinische behandelrichtlijnen te krijgen en afdoende vitamine D en calcium in te nemen.

Combinatie met andere geneesmiddelen

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

Wanneer esomeprazol als onderhoudsbehandeling wordt voorgeschreven, moeten de implicaties voor interacties met andere geneesmiddelen, veroorzaakt door fluctuerende plasma concentraties van esomeprazol, in beschouwing genomen worden, zie rubriek 4.5.

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

Sucrose

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

Natrium

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

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

Protonpompremmer 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 {naam geneesmiddel} stop te zetten. SCLE na eerdere behandeling met een protonpompremmer kan het risico van SCLE bij gebruik van andere protonpompremmers verhogen.

Interferentie met laboratoriumtesten

Een verhoogd Chromogranine A (CgA) niveau kan interfereren met het onderzoek naar neuro-endocriene tumoren. Om deze interferentie te voorkomen, moet de behandeling met esomeprazol worden stopgezet gedurende ten minste vijf dagen voor de CgA metingen (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van esomeprazol op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

Proteaseremmers

Er zijn meldingen van interacties van omeprazol met enkele proteaseremmers. De klinische relevantie en de mechanismen van deze gemelde interacties zijn niet altijd bekend. Verhoging van de intragastrische pH tijdens behandeling met omeprazol zou de absorptie van de proteaseremmers kunnen beïnvloeden. Andere mogelijke interactiemechanismen verlopen via remming van CYP 2C19.

Voor atazanavir en nelfinavir zijn verlaagde serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol en gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers had een aanzienlijke verlaging van de atazanavir blootstelling tot gevolg (ongeveer 75% afname in de AUC, C_{max} en C_{min}). Verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg compenseerde niet voor het effect van omeprazol op de atazanavir blootstelling. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een vermindering van ongeveer 30% van de atazanavir blootstelling in vergelijking met de waargenomen blootstelling bij atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags zonder omeprazol 20 mg eenmaal daags. Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van nelfinavir met 36–39 % en de gemiddelde AUC, C_{max} en C_{min} van de farmacologisch actieve metaboliet M8 was verminderd met 75-92%. Als gevolg van gelijke farmacodynamische effecten en farmacokinetische eigenschappen van omeprazol en esomeprazol wordt gelijktijdig gebruik van esomeprazol met atazanavir niet aanbevolen (zie rubriek 4.4) en gelijktijdig gebruik van esomeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

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

Methotrexaat

Er zijn meldingen geweest van verhoogde methotrexaat niveaus bij patiënten wanneer gegeven met PPIs. Bij hoge doses methotrexaat kan een tijdelijke stopzetting van esomeprazol worden overwogen.

Tacrolimus

Er zijn meldingen geweest dat gelijktijdig gebruik van esomeprazol de serum niveaus van tacrolimus verhoogde. Een zorgvuldige controle van tacrolimus concentraties en ook de nierfunctie (creatinine klaring) dient te worden uitgevoerd en de dosis van tacrolimus dient te worden aangepast indien nodig.

Geneesmiddelen met pH afhankelijke absorptie

Maagzuursuppressie tijdens behandeling met esomeprazol en andere PPI's zou de absorptie van geneesmiddelen met een pH afhankelijke absorptie vanuit de maag kunnen doen af- of toenemen. Net zoals bij andere geneesmiddelen die de zuurgraad in de maag verlagen, kan de absorptie van geneesmiddelen als ketoconazol, itraconazol en erlotinib verminderen en de absorptie van digoxine toenemen tijdens behandeling met esomeprazol. Gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10% (tot 30% in twee van de tien proefpersonen). Digoxinetoxiciteit is zelden gemeld. Echter, voorzichtigheid is geboden wanneer esomeprazol wordt toegediend in hoge doseringen bij oudere patiënten. Therapeutische monitoren van digoxine moet dan opnieuw worden opgestart.

Geneesmiddelen die worden omgezet door CYP2C19

Esomeprazol remt CYP2C19, het belangrijkste enzym in het metabolisme van esomeprazol. Dit betekent dat wanneer esomeprazol wordt gecombineerd met andere middelen die eveneens via CYP2C19 worden afgebroken, zoals diazepam, citalopram, imipramine, clomipramine, fenytoïne, etc., de plasmaconcentraties van deze middelen kunnen toenemen. Een verlaging van de dosering kan dan nodig zijn. Hiermee moet met name bij zo nodig ('on demand') behandeling rekening worden gehouden.

Diazepam

Gelijktijdige toediening van 30 mg esomeprazol met diazepam leidde tot een afname van 45% van de diazepamklaring door CYP2C19.

Fenytoïne

Gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en fenytoïne resulteerde in een verhoging van de dalplasmaconcentraties van fenytoïne met 13% bij epileptische patiënten. Het wordt aangeraden de plasmaconcentraties 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_{τ} van voriconazol (een CYP2C19 substraat) met respectievelijk 15% en 41%.

Cilostazol

Omeprazol en esomeprazol zijn werkzaam als remmers van CYP2C19. Omeprazol, in een crossoverstudie 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 veroorzaakte gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en cisapride een verhoging van de AUC van cisapride van 32% en een toename van 31% van de eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$), maar geen significante verhoging van de piek-plasmaconcentraties van cisapride. De geringe verlenging van het QTc-interval, die gezien werd na toediening van enkel cisapride, werd niet verder verlengd wanneer cisapride in combinatie met esomeprazol werd gegeven (zie ook rubriek 4.4).

Warfarine

In een klinische studie liet gelijktijdige toediening van 40 mg esomeprazol en warfarine zien dat de coagulatielijden binnen acceptabele grenzen vielen. Echter, sinds het op de markt is, werden enkele

geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij gelijktijdige toediening. Het wordt daarom aanbevolen om patiënten, bij het initiëren en beëindigen van gelijktijdige toediening van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere coumarine derivaten, nauwlettend te volgen.

Clopidogrel

Resultaten van studies met gezonde vrijwilligers toonden een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie tussen clopidogrel (300 mg loading dose, gevolgd door 75 mg dagelijkse onderhoudsdosering) en omeprazol (40 mg dagelijks orale dosering). Dit leidde tot een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met een gemiddelde van 40% resulterend in een verminderde maximum remming van (ADP geïnduceerde) bloedplaatjes aggregatie met een gemiddelde van 14%

Wanneer clopidogrel tegelijk werd toegediend met een gefixeerde dosis combinatie van esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg vergeleken met clopidogrel alleen in een studie met gezonde vrijwilligers, was er een verminderde blootstelling met bijna 40% van de actieve metaboliet van clopidogrel. De maximale levels van de remming van (APD geïnduceerde) bloedplaatjes aggregatie bij deze personen was echter hetzelfde in de clopidogrel en de clopidogrel + de gecombineerde (esomeprazol + ASA) product groepen.

Rapportages van zowel observationele als klinische studies zijn inconsistent wat betreft de klinische implicaties van een FK/FD interactie van esomeprazol op ernstige cardiovasculaire events. Als een voorzorgsmaatregel wordt het gelijktijdig gebruik van clopidogrel afgeraden.

Onderzochte geneesmiddelen met geen klinisch relevante interactie

Amoxicilline en kinidine

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

Naproxen of rofecoxib

Studies die hetgelijktijdig gebruik van esomeprazol en ofwel naproxen ofwel rofecoxib onderzochten, toonden geen klinisch relevante farmacokinetische interacties tijdens korte termijn studies.

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 het CYP3A4-remmende claritromycine (tweemaal daags 500 mg) leidde tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Gelijktijdige toediening van esomeprazol en stoffen die zowel CYP2C19 als CYP3A4 remmen, kan leiden tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Het CYP2C19 en CYP3A4-remmend voriconazol verhoogde de AUC_t van omeprazol met 280%. Een aanpassing van de dosering van esomeprazol is gewoonlijk niet nodig in deze gevallen. Aanpassing van de dosering dient echter wel te worden overwogen voor patiënten met een ernstig verminderde leverfunctie en indien langdurige behandeling wordt voorgeschreven.

Geneesmiddelen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 induceren of beiden (zoals rifampicine en Sint-Janskruid), kunnen tot verminderde esomeprazol serumspiegels leiden door het metabolisme van esomeprazol te verhogen.

Pediatrische populatie

Interactie studies zijn enkel uitgevoerd bij volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende klinische gegevens over esomeprazol tijdens de zwangerschap. Voor het racemisch mengsel omeprazol zijn er gegevens, afkomstig uit epidemiologische studies, over een groter aantal blootgestelde zwangerschappen. Deze gaven geen aanwijzingen voor misvorming of foetotoxische effecten. Tijdens dierstudies zijn geen aanwijzingen gevonden voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot de embryonale/foetale ontwikkeling. Directe of indirecte schadelijke effecten op zwangerschap, bevalling of postnatale ontwikkeling zijn niet gezien in dierstudies met het racemisch mengsel. Bij het voorschrijven van esomeprazol aan zwangere vrouwen moet voorzichtigheid in acht worden genomen.

Een gemiddelde hoeveelheid gegevens van zwangere vrouwen (tussen 300-1000 zwangerschapsresultaten) toonden geen afwijkingen of foetale/neonatale toxiciteit van esomeprazol.

Dierproeven toonden geen direct of indirect schadelijk effect met betrekking tot reproductieve toxiciteit.

Borstvoeding

Het is niet bekend of esomeprazol in de moedermelk wordt uitgescheiden. er is onvoldoende informatie over de effecten van esomeprazol bij pasgeborenen/kinderen. Esomeprazol dient daarom niet te worden gebruikt gedurende de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Dierproeven met racemisch mix van omeprazol, oraal toegediend, tonen geen effecten met betrekking tot vruchtbaarheid.

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

Esomeprazol heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid (soms) en wazig zien (zelden) zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Indien aangedaan dienen patiënten geen voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Hoofdpijn, buikpijn, diarree en misselijkheid behoren tot de bijwerkingen die het meest gemeld zijn in klinische studies (en ook tijdens post-marketing gebruik). Ook is het veiligheidsprofiel gelijk voor verschillende formuleringen, behandeling indicaties, leeftijdsgroepen en patiënten groepen. Geen dosis gerelateerde bijwerkingen zijn geïdentificeerd.

Tabelvorm van de bijwerkingen

De navolgende (vermoedelijke) bijwerkingen zijn gerapporteerd gedurende het klinisch onderzoeksprogramma voor esomeprazol en postmarketing gegevens. Geen enkele bijwerking bleek dosis gerelateerd.

De bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie:

Zeervaa ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$)

Zeervelden ($< 1/10.000$)

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

Binnen elke groep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

	Vaak	Soms	Zelden	Zeervelden	Niet bekend
--	------	------	--------	------------	-------------

Bloed- en lymfestelselaandoeningen			leukopenie, trombocytopenie	agranulocytose, pancytopenie	
Immuunsysteemaandoeningen			overgevoeligheidsreacties waaronder koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		perifeer oedeem	hyponatriëmie		Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4) ernstige hypomagnesiëmie kan samenhangen met hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook samenhangen met hypokaliëmie.
Psychische stoornissen		slapeloosheid	onrust, verwardheid, depressie	agressie, hallucinaties	
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn	duizeligheid, paresthesie, slaperigheid	smaakstoornis		
Oogaandoeningen			visusstoornis		
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen		vertigo			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen			bronchospasmen		
Maagdarmstelselaandoeningen	abdominale pijn, obstipatie, diarree, flatulentie, misselijkheid /braken, fundic gland poliepen (benigne)	droge mond	stomatitis, gastro-intestinale candidiasis		microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen		toename in leverenzymen	hepatitis met of zonder geelzucht	Leverinsufficiëntie, encefalopathie bij patiënten met een al bestaande leverziekte	
Huid- en onderhuidaandoeningen		dermatitis, pruritus,	alopecia, fotosensibiliteit	erythema multiforme,	Subacute cutane lupus

		huiduitslag, urticaria		Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)	erythematosu s (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		heup-, pols- en wervelkolom- fracturen (zie rubriek 4.4).	gewrichtspijn, myalgie	spierzwakte	
Nier- en urine­wegaandoeningen				interstitiële nefritis, bij sommigen patiënten is gelijktijdig nierfalen gemeld.	
Voortplantingsstelsel- 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuur gerelateerde afwijkingen, protonpompremmer, ATC Code: A02B C05.

Esomeprazol is de S-isomeer van omeprazol en remt de maagzuursecretie door een specifiek werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. De R- en de S-isomeer van omeprazol hebben 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 enzym H⁺/K⁺- ATPase (de zuurpomp) wordt geremd. Esomeprazol 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 daalde met 90%, wanneer na herhaalde toediening gedurende 5 dagen van eenmaal daags 20 mg esomeprazol, werd gemeten op dag vijf 6-7 uur na dosering.

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

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

Esomeprazol 40 mg geneest ongeveer 78% van de patiënten met reflux oesofagitis na 4 weken en 93% na 8 weken.

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

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

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

Tijdens behandeling met maagzuurremmende middelen stijgt de serumgastrinespiegel als reactie op de verminderde zuursecretie. CgA verhoogt ook als gevolg van een verminderde zuurgraad van de maag. Het toegenomen CgA level kan interfereren met onderzoeken voor neuroendocriene tumoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór de CgA-metingen worden gestopt. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden. Bij zowel volwassenen als kinderen op onderhoudsbehandeling met esomeprazol is een toename van het aantal ECL cellen gezien, hetgeen mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. Deze bevindingen worden als niet klinisch relevant beschouwd.

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

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

Klinische werkzaamheid

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

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

Pediatrische populatie

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Esomeprazol is zuurlabiel en wordt daarom oraal toegediend als granules met maagsapresistente coating in een tablet. *In-vivo* conversie naar de R-isomeer is verwaarloosbaar. Esomeprazol wordt snel geabsorbeerd; de piek-plasmaspiegel treedt ongeveer 1-2 uur na toediening op. De absolute biologische beschikbaarheid is 64% na enkelvoudige dosering van 40 mg esomeprazol en neemt toe tot 89% na herhaalde, eenmaal daagse toediening. 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 is afhankelijk van het polymorfe enzym CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van de hydroxyl- en desmethylmetabolieten van esomeprazol. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een ander specifiek iso-enzym, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van esomeprazolsulfon, de voornaamste metaboliet in het plasma.

Eliminatie

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

De totale plasmaklaring is ongeveer 17 l/uur na een enkelvoudige dosering en 9 l/uur na herhaalde dosering. De plasma-eliminatie halfwaardetijd is ongeveer 1,3 uur na herhaalde, eenmaal daagse toediening. Bij eenmaal daagse dosering wordt esomeprazol tussen de doseringsintervallen volledig uit het plasma geëlimineerd, zonder enige neiging tot accumulatie.

De voornaamste metabolieten van esomeprazol hebben geen effect op de maagzuursecretie. Ongeveer 80% van een orale dosering esomeprazol wordt als metaboliet in de urine uitgescheiden en het resterende deel met de feces. Minder dan 1% esomeprazol wordt onveranderd via de urine uitgescheiden.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van esomeprazol is onderzocht in doses tot 40 mg tweemaal daags. De AUC neemt toe na herhaalde toediening van esomeprazol. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt tot een meer dan dosisproportionele toename in de AUC na herhaalde toediening. Deze tijds- en dosisafhankelijkheid is het gevolg van de afname van het 'first pass' metabolisme en de systemische klaring, vermoedelijk veroorzaakt door een remming van het CYP2C19 enzym door esomeprazol en/of de sulfonmetaboliet.

Speciale patiëntenpopulaties

"Poor metabolisers"

Ongeveer $2,9 \pm 1,5\%$ van de populatie mist een functioneel CYP2C19 enzym, de zogenaamde 'poor metabolisers'. Bij deze individuen vindt het metabolisme vermoedelijk hoofdzakelijk plaats via CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 40 mg esomeprazol was de gemiddelde AUC ongeveer 100% hoger bij 'poor metabolisers' dan bij diegenen met een goed functionerend CYP2C19 enzym. De gemiddelde plasmaconcentraties waren met ongeveer 60% toegenomen. Deze bevindingen hebben geen gevolgen voor de dosering van esomeprazol.

Geslacht

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

Lever insufficiëntie

Bij patiënten met milde tot matige leverfunctiestoornissen kan het metabolisme van esomeprazol verminderd zijn. Bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen is het metabolisme vertraagd, hetgeen leidt tot een verdubbeling van de AUC van esomeprazol. Derhalve mag bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis een maximale dosering van 20 mg niet worden overschreden. Esomeprazol of haar voornaamste metabolieten vertonen geen enkele neiging tot accumulatie bij een eenmaal daagse dosering.

Nierfunctiestoornis

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

Ouderen

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

Pediatrische populatie

Jongvolwassenen 12-18 jaar:

Bij herhaalde toediening van 20 mg en 40 mg esomeprazol was de AUC en T_{max} bij 12- tot 18-jarigen gelijk aan die bij volwassenen voor beide doseringen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Bijwerkingen die niet gezien werden bij klinische studies maar wel bij dieren bij blootstelling gelijk aan klinische blottstellingsniveaus en met mogelijke relevantie voor de gebruiker zijn de volgende:

Carcinogeniteitsstudies bij ratten met het racemisch mengsel (omeprazol) hebben hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden aangetoond. Deze effecten in de maag van de rat zijn het gevolg

van aanhoudende, sterke hypergastrinemie, veroorzaakt door een verminderde productie van maagzuur; dit wordt pas na langdurige behandeling met maagzuurremmers waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern

Suikerbolletjes (bestaande uit sucrose en maïszetmeel)
Crospovidon
Hydroxypropyl cellulose
Natriumhydroxide

Subcoating

Mannitol
Sucrose

Maagsapresistente coating

Copolymeer van methacrylzuur – ethylacrylaat (1:1) dispersie 30%
Triethylcitraat
Glycerol monostearaat
Polysorbaat 80
Natriumlaurylsulfaat

Glijmiddel

Talk

Capsulewand

Rood ijzeroxide (E172)
Geel ijzeroxide (E172) (alleen 40 mg capsules)
Titaandioxide (E171)
Gelatine
Natriumlaurylsulfaat

Drukinkt

Schellak
Propyleenglycol
Geconcentreerde ammonia oplossing
Zwart ijzeroxide (E172)
Kaliumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking: 18 maanden.
Fles: 18 maanden. Na openen binnen 3 maanden gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Fles: Bewaren beneden 25°C. De flacon zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

OPA-Al-PVC/Al blisterverpakkingen met 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 of 100 capsules.
HDPE-fles met ondoorzichtige polypropyleendop met 7, 14, 28, 30, 56, 98 of 100 capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel en afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Toediening via een voedingssonde:

1. Maak de capsule open en doe de korreltjes in een geschikte spuit. Vul de spuit met ongeveer 25 ml water en ongeveer 5 ml lucht. Voor sommige sondes is dispersie in 50 ml water noodzakelijk om te voorkomen dat de korreltjes samenklonteren in de sonde.
2. Schud de spuit direct om de korreltjes gelijkmatig over de suspensie te verdelen.
3. Houd de spuit met de punt omhoog en controleer of de punt niet is verstopt.
4. Maak de spuit vast aan de sonde waarbij de spuit in de positie wordt gehouden zoals hierboven beschreven.
5. Schud de spuit en houd de spuit met de punt naar beneden. Injecteer direct 5–10 ml in de sonde. Keer de spuit na het injecteren om en schud opnieuw (de spuit moet met de punt naar boven worden gehouden om samenklonteren in de punt te voorkomen).
6. Draai de spuit met de punt naar beneden en injecteer direct weer 5–10 ml in de sonde. Herhaal deze procedure totdat de spuit leeg is.
7. Vul de spuit met 25 ml water en 5 ml lucht en herhaal stap 5 indien het nodig is om het sediment dat eventueel in de spuit is achtergebleven alsnog toe te dienen. Bij sommige sondes is 50 ml water nodig.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

Esomeprazol Mylan 20 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 108868
Esomeprazol Mylan 40 mg, harde maagsapresistente capsules RVG 108869

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2011.
Datum van laatste verlenging: 19 december 2014.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 7 maart 2022