

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Losec-Mups 10 mg, maagsapresistente tabletten
Losec-Mups 20 mg, maagsapresistente tabletten
Losec-Mups 40 mg, maagsapresistente tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

10 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 10,3 mg omeprazolmagnesium overeenkomend met 10 mg omeprazol.

20 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 20,6 mg omeprazolmagnesium overeenkomend met 20 mg omeprazol.

40 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 41,3 mg omeprazolmagnesium overeenkomend met 40 mg omeprazol.

Hulpstof(fen) met bekend effect:

10 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 19-20 mg sucrose.


20 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 19-20 mg sucrose.


40 mg: iedere maagsapresistente tablet bevat 39-41 mg sucrose.


Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente tablet.

Losec-Mups 10 mg maagsapresistente tabletten: lichtroze, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie  en aan de andere zijde de inscriptie 10 mg, die maagsapresistente pellets bevatten.

Losec-Mups 20 mg maagsapresistente tabletten: roze, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie  en aan de andere zijde de inscriptie 20 mg, die maagsapresistente pellets bevatten.

Losec-Mups 40 mg maagsapresistente tabletten: donkerroodbruine, langwerpige, biconvexe, filmomhulde tabletten met aan één zijde de inscriptie  en aan de andere zijde de inscriptie 40 mg en een breukstreep, die maagsapresistente pellets bevatten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Losec maagsapresistente tabletten zijn geïndiceerd voor:

Volwassenen

- Behandeling van ulcus duodeni
- Preventie van recidieven van ulcus duodeni
- Behandeling van maagzweren
- Preventie van recidieven van maagzweren
- In combinatie met geschikte antibiotica, eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij ulcus pepticum

- Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
- Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte
- Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg

- Behandeling van refluxoesofagitis
- Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

- In combinatie met antibiotica, voor de behandeling van ulcus duodeni die zijn veroorzaakt door *H. pylori*

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Volwassenen

Behandeling van ulcus duodeni

De aanbevolen dosis voor patiënten met een actieve zweer in de twaalfvingerige darm is eenmaal daags 20 mg Losec. De meeste patiënten genezen binnen twee weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daaropvolgende behandelingsperiode van twee weken. Voor patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm bij wie een onvoldoende respons op de behandeling wordt bekomen, wordt eenmaal daags 40 mg Losec aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen vier weken.

Preventie van recidieven van ulcus duodeni

Voor de preventie van recidieven van een zweer in de twaalfvingerige darm bij patiënten die niet geïnfecteerd zijn met *H. pylori* of indien eradicatie van *H. pylori* niet mogelijk is, wordt eenmaal daags 20 mg Losec aanbevolen. Voor sommige patiënten kan een dagelijkse dosis van 10 mg voldoende zijn. Indien de behandeling niet aanslaat, kan de dosis worden verhoogd tot 40 mg.

Behandeling van maagzweren

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Losec. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daaropvolgende behandelingsperiode van vier weken. Voor patiënten met een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 40 mg Losec aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Preventie van recidieven van maagzweren

Voor de preventie van recidieven van een hardnekkige maagzweer wordt eenmaal daags 20 mg Losec aanbevolen. Deze dosis kan, indien nodig, worden verhoogd naar eenmaal daags 40 mg Losec.

*Eradicatie van *H. pylori* bij ulcus pepticum*

Voor de eradicatie van *H. pylori* moet bij de keuze van antibiotica rekening worden gehouden met de mate waarin de individuele patiënt deze geneesmiddelen verdraagt. Daarnaast moeten de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen in acht worden genomen.

- Losec 20 mg + claritromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg (elk tweemaal daags gedurende een week), of
- Losec 20 mg + claritromycine 250 mg (of 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), elk tweemaal daags gedurende een week, of
- eenmaal daags Losec 40 mg in combinatie met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide driemaal daags, gedurende een week.

Voor elk doseringsschema geldt dat de behandeling mag worden herhaald als de patiënt nog steeds *H. pylori*-positief is.

Behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's

Voor de behandeling van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's, wordt eenmaal daags 20 mg Losec aanbevolen. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daaropvolgende behandelingsperiode van vier weken.

Preventie bij risicopatiënten van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's

Voor de preventie van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm die verband houden met het gebruik van NSAID's bij risicopatiënten (leeftijd > 60 jaar, voorgeschiedenis van zweren in de maag en de twaalfvingerige darm, voorgeschiedenis van bloedingen in het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal) wordt eenmaal daags 20 mg Losec aanbevolen.

Behandeling van refluxoesofagitis

De aanbevolen dosis is eenmaal daags 20 mg Losec. De meeste patiënten genezen binnen vier weken. Patiënten die na deze eerste behandelingsperiode nog niet volledig zijn genezen, genezen over het algemeen binnen een daaropvolgende behandelingsperiode van vier weken.

Voor patiënten met ernstige oesofagitis wordt eenmaal daags 40 mg Losec aanbevolen. Deze patiënten genezen over het algemeen binnen acht weken.

Onderhoudsbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis

Voor de langetermijnbehandeling van patiënten die zijn genezen van refluxoesofagitis wordt eenmaal daags 10 mg Losec aanbevolen. Deze dosis kan, indien nodig, worden verhoogd naar eenmaal daags 20-40 mg Losec.

Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale refluxziekte

De aanbevolen dosis is dagelijks 20 mg Losec. Het is mogelijk dat patiënten al goed reageren op 10 mg per dag. Daarom moet de dosering per patiënt worden bepaald.

Als de symptomen nog niet zijn verdwenen na een behandeling met dagelijks 20 mg Losec gedurende vier weken, moet de patiënt nader worden onderzocht.

Behandeling van het Zollinger-Ellison syndroom

Voor patiënten met het Zollinger-Ellison syndroom moet de dosering per persoon worden bepaald en moet de behandeling worden voortgezet zolang dit klinisch noodzakelijk is. De aanbevolen dosis is in eerste instantie dagelijks 60 mg Losec. Bij alle patiënten met een ernstige aandoening en die onvoldoende reageerden op andere behandelingen konden de symptomen doeltreffend onder controle worden gebracht met dagelijkse doseringen van 20-120 mg Losec, en bij meer dan 90% van deze patiënten konden hiermee de symptomen onder controle worden gehouden. Bij een dosering van meer dan 80 mg Losec per dag, moet deze worden verdeeld over tweemaal per dag te geven doses.

Pediatrische patiënten

Kinderen ouder dan 1 jaar en ≥ 10 kg

Behandeling van refluxoesofagitis

Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte

De aanbevolen doseringen zijn als volgt:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
≥ 1 jaar oud	10-20 kg	Eenmaal daags 10 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 20 mg.
≥ 2 jaar oud	> 20 kg	Eenmaal daags 20 mg. De dosis kan indien nodig worden verhoogd naar eenmaal daags 40 mg.

Refluxoesofagitis: de behandelingsduur bedraagt 4-8 weken.

Symptomatische behandeling van brandend maagzuur en zure oprispingen bij gastro-oesofageale refluxziekte: de behandelingsduur bedraagt 2-4 weken. Als de symptomen na een behandelingsperiode van 2-4 weken nog niet zijn verdwenen, dan moet de patiënt nader worden onderzocht.

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

Behandeling van een zweer in de twaalfvingerige darm veroorzaakt door H. pylori

Bij de keuze van een geschikte combinatiebehandeling moet rekening worden gehouden met de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen met betrekking tot bacteriële resistentie, behandelingsduur (over het algemeen 7 dagen, maar soms 14 dagen) en het juiste gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling moet onder toezicht van een specialist gebeuren.

De aanbevolen doseringen zijn als volgt:

Gewicht	Dosering
15-30 kg	Combinatie met twee antibiotica: Losec 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie gelijktijdig tweemaal daags toegediend gedurende een week.
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Losec 20 mg, amoxicilline 750 mg en claritromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht, alle drie tweemaal daags toegediend gedurende een week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: Losec 20 mg, amoxicilline 1 g en claritromycine 500 mg, alle drie tweemaal daags toegediend gedurende een week.

Speciale patiëntengroepen

Nierinsufficiëntie

Voor patiënten met een verminderde nierfunctie is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Voor patiënten met een verminderde leverfunctie is een dagelijkse dosis van 10-20 mg mogelijk voldoende (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Voor ouderen is aanpassing van de dosering niet nodig (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Aanbevolen wordt om Losec tabletten ´s ochtends in te nemen en in hun geheel door te slikken met een half glas water. Niet op de tabletten kauwen en de tabletten niet verpulveren.

Voor patiënten met slikproblemen en kinderen die kunnen drinken of halfvast voedsel kunnen doorslikken

De patiënten kunnen de tablet breken en dispergeren in een eetlepel niet-koolzuurhoudend water en, indien gewenst, mengen met wat vruchtensap of appelmoes. Men moet de patiënten aanraden om de dispersie onmiddellijk in te nemen (of binnen een half uur) en vóór het drinken altijd goed te roeren, het glas daarna opnieuw voor de helft te vullen met water, te spoelen en leeg te drinken. **GEEN** melk of koolzuurhoudend water gebruiken. Patiënten mogen niet kauwen op de maagsapresistente pellets.

4.3 Contra-indicaties

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

Net als andere protonpompremmers mag omeprazol niet in combinatie met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In geval van alarmerende verschijnselen (bijv. significant onbedoeld gewichtsverlies, herhaaldelijk overgeven, dysfagie, braken van bloed of zwarte ontlasting) en bij een (vermoedelijke) maagzweer, moet een maligne aandoening worden uitgesloten, aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan vertragen.

De gelijktijdige toediening van atazanavir en protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie atazanavir en een protonpompremmer onvermijdelijk wordt geacht, dan is een strikte klinische controle (bijv. viral load) aan te bevelen in combinatie met een verhoging van de dosis atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; een maximum dosis van 20 mg omeprazol mag niet overschreden worden.

Zoals alle zuurremmende geneesmiddelen kan omeprazol de absorptie van vitamine B₁₂ (cyanocobalamine) door hypo- of achloorhydrie verminderen. Dit moet in overweging worden genomen bij chronische behandeling van patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B₁₂-absorptie.

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

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

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en generaliseerd pustuleus exantheem acuut (AGEP) die

levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden zeer zelden en zelden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol

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

Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)

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

Nierfunctie verminderd

Acute tubulo-interstitiële nefritis (TIN) is waargenomen bij patiënten die omeprazol gebruiken en kan op elk moment tijdens de behandeling met omeprazol optreden (zie rubriek 4.8). Acute tubulo-interstitiële nefritis kan leiden tot nierfalen.

Bij vermoedelijke TIN dient de behandeling met omeprazol te worden stopgezet en dient onmiddellijk een passende behandeling te worden ingesteld.

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 omeprazol ten minste 5 dagen voor de CgA-metingen worden gestopt (zie rubriek 5.1). Als de spiegels van CgA en gastrine na de eerste meting niet zijn genormaliseerd, moeten de metingen 14 dagen na stopzetting van de behandeling met de protonpompremmer worden herhaald.

Voor sommige chronisch zieke kinderen kan een langetermijnbehandeling nodig zijn, hoewel dit niet wordt aanbevolen.

Behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Zoals bij alle langetermijnbehandelingen, vooral bij een behandelingsduur van meer dan 1 jaar, moeten de patiënten regelmatig gecontroleerd worden.

Dit middel bevat Sucrose en Natrium

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

Werkzame stoffen met pH afhankelijke absorptie

Vanwege de verminderde hoeveelheid zuur in de maag door behandeling met omeprazol, zou de absorptie van werkzame stoffen, waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag, kunnen toe- of afnemen.

Nelfinavir, atazanavir

De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir verminderen bij gelijktijdige toediening van omeprazol.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde nelfinavir blootstelling met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch actieve metaboliet M8 was met ca. 75-90% gedaald. De interactie kan eveneens gepaard gaan met een remming van CYP2C19.

De gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van 75%. Verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg woog niet op tegen het effect van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling van de blootstelling aan atazanavir van ongeveer 30%, in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags.

Digoxine

Bij gelijktijdige behandeling van gezonde personen met omeprazol (dagelijks 20 mg) en digoxine steeg de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd toxiciteit met digoxine gerapporteerd. Voorzichtigheid moet evenwel worden betracht wanneer omeprazol in hoge doseringen aan bejaarde patiënten toegediend wordt. Therapeutische controle van digoxine moet dan versterkt worden.

Clopidogrel

De resultaten van studies bij gezonde vrijwilligers hebben een farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (300 mg oplaaddosis/75 mg dagelijkse onderhoudsdosis) en omeprazol (dagelijks 80 mg p.o.) resulterend in een verminderde blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel van gemiddeld 46% en resulterend in een verminderde maximale remming van (ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie van gemiddeld 16%.

Observationele en klinische studies rapporteerden inconsistente resultaten ten aanzien van de klinische implicaties van een PK/PD interactie van omeprazol in termen van ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd (zie rubriek 4.4).

Andere werkzame stoffen

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol is significant verminderd en de klinische werkzaamheid kan dus verstoord zijn. Gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden.

Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste enzym dat omeprazol metaboliseert. Hierdoor worden andere gelijktijdig toegediende werkzame stoffen die ook door CYP2C19 worden afgebroken, mogelijk minder goed gemetaboliseerd wat kan leiden tot een hogere systemische blootstelling aan deze stoffen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

Cilostazol

Omeprazol, toegediend in een cross-over studie in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers, veroorzaakte een stijging van de C_{max} en AUC van cilostazol van respectievelijk 18% en 26%, en een stijging van de C_{max} en AUC van een van zijn werkzame metabolieten van respectievelijk 29% en 69%.

Fenytoïne

Aanbevolen wordt om gedurende de eerste twee weken van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie in het plasma te controleren en, indien de fenytoïne dosering wordt aangepast, om na afloop van de behandeling met omeprazol de fenytoïneconcentratie opnieuw te controleren en de dosis opnieuw aan te passen.

Onbekend mechanisme

Saquinavir

De gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmawaarden tot ongeveer 70% voor saquinavir, geassocieerd met een goede verdraagbaarheid bij patiënten geïnfecteerd met HIV.

Tacrolimus

Er is een stijging van de tacrolimus serumspiegels gerapporteerd bij gelijktijdige toediening met omeprazol. Een versterkte controle van de concentraties van tacrolimus, alsmede van de nierfunctie (creatinine klaring) moet uitgevoerd worden, en indien nodig dient de dosis van tacrolimus te worden aangepast.

Methotrexaat

Bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers is bij enkele patiënten een toename van methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan het nodig zijn te overwegen om tijdelijk te stoppen met omeprazol.

Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4

Omdat omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4 kunnen werkzame stoffen die CYP2C19 en CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazol) leiden tot een verhoging van de concentratie omeprazol in het serum omdat omeprazol minder snel wordt afgebroken. Gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Omdat hoge doses omeprazol goed werden verdragen, is aanpassing van de omeprazoldosis over het algemeen niet vereist. Aanpassing van de dosis dient echter wel te worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis en wanneer een langetermijnbehandeling is geïndiceerd.

Stoffen die CYP2C19 en/of CYP3A4 induceren

Werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19, CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot lagere omeprazol serumspiegels door versnelling van het metabolisme van omeprazol.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

De resultaten van drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (met meer dan 1.000 blootstellingen) duiden niet op bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol kan tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen gevolgen voor de zuigeling bij gebruik van therapeutische doses.

Vruchtbaarheid

Dieronderzoek met het racemisch mengsel omeprazol, oraal toegediend, duidt niet op effecten met betrekking tot de vruchtbaarheid.

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

Losec heeft geen of een verwaarloosbaar invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, bijwerkingen als duizeligheid en visuele afwijkingen kunnen voorkomen (zie rubriek 4.8). Patiënten bij wie dit voorkomt, mogen niet rijden of geen machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen (bij 1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid en misselijkheid/braken.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut (AGEP) werden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen of werden vermoed tijdens de klinische studies en na het in de handel brengen van omeprazol. Geen enkele bijwerking hield verband met de dosering. Onderstaande bijwerkingen zijn ingedeeld naar frequentie en naar Systeem/orgaanklasse (SOC). De frequentieklassen zijn als volgt ingedeeld: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SOC/frequentie	Bijwerking
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties zoals koorts, angio-oedeem en anafylactische reacties/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie; ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met een hypokaliëmie geassocieerd worden.
Psychische stoornissen	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressief gedrag, hallucinaties
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Smaakstoornis
Oogaandoeningen	
Zelden:	Wazig zien

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	Duizeligheid
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zelden:	Bronchospasme
Maagdarmstelselaandoeningen	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, maagdarmstelselcandidiasis
Niet bekend	Microscopische colitis
Lever- en galaandoeningen	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met een bestaande leveraandoening
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms:	Dermatitis, pruritus, huiduitslag, urticaria
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid, gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms:	Fracturen van de heup, pols of wervelkolom
Zelden:	Artralgie, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Soms:	Malaise, perifere oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

Pediatrische patiënten

De veiligheid van omeprazol is onderzocht bij 310 kinderen met een aan zuur gerelateerde aandoening in de leeftijd van 0 tot 16 jaar. Er zijn beperkte langetermijn veiligheidsgegevens van 46 kinderen die tijdens een klinisch onderzoek tot 749 dagen een onderhoudsbehandeling met omeprazol kregen voor ernstige erosieve oesofagitis. Het bijwerkingenprofiel was over het algemeen hetzelfde als bij volwassenen, zowel bij kortdurende als bij langdurige behandeling. Er zijn geen langetermijngegevens over de effecten van de behandeling met omeprazol op de puberteit en de groei.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de effecten van overdoseringen met omeprazol bij mensen. In de literatuur zijn doses tot 560 mg beschreven en er is een aantal gevallen gerapporteerd van eenmalige orale doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn zijn gerapporteerd. Ook apathie, depressie en verwardheid zijn in een aantal gevallen beschreven.

De beschreven symptomen in verband met een overdosis omeprazol waren van tijdelijke aard en er zijn geen ernstige gevolgen gerapporteerd. De eliminatiesnelheid bleef ongewijzigd (eerste orde kinetiek) bij verhoogde doses. De behandeling, indien nodig, is symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde ziekten, protonpompremmers, ATC-code: A02BC01

Werkingsmechanisme

Omeprazol is een racemisch mengsel van twee enantiomeren dat de secretie van maagzuur vermindert via een zeer doelgericht werkingsmechanisme. Omeprazol is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cel. Het heeft een snelle werking en zorgt voor beheersing van de klachten door de reversibele remming van maagzuursecretie met een dagelijkse dosis.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer zure milieu van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel, waar het het enzym $H^+ K^+$ -ATPase, de zuurpomp, remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuurvorming is dosisafhankelijk en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale zuursecretie als de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

Farmacodynamische effecten

Alle waargenomen farmacodynamische effecten kunnen worden verklaard aan de hand van het effect van omeprazol op de zuursecretie.

Effect op de maagzuursecretie

Een eenmalige dagelijkse orale dosis omeprazol zorgt voor een snelle en effectieve remming van maagzuursecretie, zowel overdag als 's nachts, waarbij het maximale effect binnen 4 dagen behandelen wordt bereikt. Met omeprazol 20 mg wordt bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm een gemiddelde afname van ten minste 80% van de intragastrische zuurtegraad over 24 uur behouden waarbij de gemiddelde afname van de piekzuurproductie na stimulering met pentagastrine 24 uur na de toediening ongeveer 70% bedraagt.

Orale toediening van omeprazol 20 mg houdt de pH in de maag bij patiënten met een zweer in de twaalfvingerige darm gedurende gemiddeld 17 van de 24 uur ≥ 3 .

Als gevolg van een verminderde maagzuursecretie en een verminderde zuurtegraad in de maag reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuur van de slokdarm van patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte. De remming van zuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van omeprazol en niet aan de werkelijke plasmaconcentratie op een bepaald moment.

Tijdens behandeling met omeprazol is geen tachyfylixie waargenomen.

Effect op *H. pylori*

H. pylori wordt in verband gebracht met ulcus pepticum, waaronder maagzweren en ulcus duodeni. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van gastritis. Samen met maagzuur speelt *H. pylori* een belangrijke rol bij de ontwikkeling van ulcus pepticum. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij de ontwikkeling van atrofische gastritis wat in verband wordt gebracht met een verhoogde kans op het ontwikkelen van maagkanker.

De eradicatie van *H. pylori* met omeprazol en antibacteriële middelen wordt in verband gebracht met hoge genezingspercentages en een langdurige remissie van ulcus pepticum.

Tweevoudige combinaties werden onderzocht en minder werkzaam bevonden dan drievoudige behandelingen. Zij kunnen echter in overweging genomen worden in geval overgevoeligheid een drievoudige combinatie uitsluit.

Andere effecten gerelateerd aan zuurremming

Tijdens langetermijnbehandeling is een enigszins verhoogde frequentie van maagkliercysten gerapporteerd. Deze veranderingen zijn een fysiologische consequentie van een geprononceerde remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en lijken reversibel.

Een verminderde zuurtegraad in de maag leidt, ongeacht de oorzaak (waaronder protonpompremmers), tot een verhoging in de maag van het aantal bacteriën dat gewoonlijk in het spijsverteringskanaal aanwezig is. Behandeling met zuurremmende middelen kan leiden tot een licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren. Beschikbare gepubliceerde gegevens raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 weken voor CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling artificieel zijn gestegen, weer dalen tot normale waarden.

Bij enkele patiënten (zowel kinderen als volwassenen) op langetermijnbehandeling met omeprazol is een toename van het aantal ECL-cellen gezien, wat mogelijk samenhangt met de toegenomen serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd als klinisch niet relevant.

Pediatrische patiënten

Tijdens een niet-gecontroleerd onderzoek onder kinderen (tussen de 1 en 16 jaar) met ernstige refluxoesofagitis verbeterde omeprazol in doses van 0,7 tot 1,4 mg/kg in 90% van de gevallen de mate van oesofagitis en werden de reflux-symptomen aanzienlijk verminderd. Tijdens een enkelblind onderzoek onder kinderen tussen de 0-24 maanden met klinisch vastgestelde gastro-oesofageale refluxziekte werden de kinderen behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/oprispingen nam na acht weken behandeling met 50% af, ongeacht de dosis.

Eradicatie van *H. pylori* bij kinderen

Een gerandomiseerd dubbelblind klinisch onderzoek (Héliot-studie) heeft uitgewezen dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en claritromycine) veilig en werkzaam was bij de

behandeling van *H. pylori*-infectie bij kinderen van 4 jaar en ouder met gastritis: *H. pylori* eradicatorpercentage: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + claritromycine versus 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + claritromycine. Er was echter geen bewijs voor klinisch voordeel ten aanzien van dyspeptische symptomen. Dit onderzoek heeft geen gegevens opgeleverd voor kinderen jonger dan 4 jaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn zuur-labiel en worden daarom oraal toegediend in de vorm van maagsapresistent granulaat in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, waarbij ongeveer 1-2 uur na toediening piekconcentraties in het plasma ontstaan. Absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm, en is over het algemeen volledig binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel is niet van invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) na een enkelvoudige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaal daagse toediening neemt de biologische beschikbaarheid toe tot ongeveer 60%.

Distributie

Het schijnbaar distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol is voor 97% gebonden aan plasma-eiwit.

Voor alle doses (10 mg, 20 mg en 40 mg) is bioequivalentie tussen Losec capsules en Losec maagsapresistente tabletten aangetoond, op basis van zowel de oppervlakte onder de omeprazol plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) als de maximale omeprazol plasmaconcentratie (C_{max}).

Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Het metabolisme van omeprazol is grotendeels afhankelijk van het polymorf tot expressie gebrachte CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. Het resterende gedeelte is afhankelijk van een ander specifiek isoform, CYP3A4, dat verantwoordelijk is voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er potentieel voor competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten voor CYP2C19. Door de lage affiniteit met CYP3A4 heeft omeprazol echter geen potentieel voor het remmen van het metabolisme van andere CYP3A4-substraten. Daarnaast heeft omeprazol geen remmende werking op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de Kaukasische bevolking en 15-20% van de Aziatische bevolking heeft geen functionerend CYP2C19-enzym. Deze mensen worden slechte metabolisierders genoemd. Bij dergelijke individuen wordt omeprazol waarschijnlijk hoofdzakelijk gemetaboliseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC bij slechte metabolisierders 5 tot 10 keer hoger dan bij individuen met een functionerend CYP2C19-enzym (uitgebreide metabolisierders). De gemiddelde piekconcentraties in het plasma waren ook hoger (3 tot 5 keer). Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

Eliminatie

De plasma eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is over het algemeen korter dan een uur, zowel na enkelvoudige als herhaalde eenmaal daagse orale toediening. Omeprazol wordt tussen twee doses door volledig uit het plasma geëlimineerd en heeft niet de neiging om te accumuleren bij eenmaal daagse toediening. Bijna 80% van een orale dosis omeprazol wordt als metabolieten uitgescheiden via de urine. Het resterende gedeelte wordt uitgescheiden in de feces, voornamelijk via de gal.

Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van omeprazol neemt toe bij herhaalde toediening. Deze toename is afhankelijk van de dosis en resulteert in een niet-lineair dosis-AUC-verband na herhaalde toediening. Deze tijd- en dosis-afhankelijkheid wordt veroorzaakt door een afname van het first-pass metabolisme en de systemische

klaring, waarschijnlijk als gevolg van de remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bijv. het sulfon). Van geen enkele metaboliet zijn effecten op de secretie van maagzuur aangetoond.

Speciale patiëntengroepen

Leverfunctie verminderd

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie wordt omeprazol minder goed gemetaboliseerd waardoor de AUC hoger is. Bij eenmaal daagse toediening is geen neiging tot accumulatie van omeprazol aangetoond.

Nierfunctie verminderd

De farmacokinetiek van omeprazol, waaronder de systemische biologische beschikbaarheid en de eliminatiesnelheid, is onveranderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Ouderen

Bij ouderen wordt omeprazol iets minder snel gemetaboliseerd (75-79 jaar oud).

Pediatrische patiënten

Tijdens de behandeling van kinderen van 1 jaar en ouder met de aanbevolen doses zijn vergelijkbare plasmaconcentraties als bij volwassenen gevonden. Bij kinderen jonger dan 6 maanden is de klaring van omeprazol traag vanwege een geringe capaciteit om omeprazol te metaboliseren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Tijdens levenslange onderzoeken met ratten die werden behandeld met omeprazol zijn gastrische ECL cel hyperplasie en carcinoïden waargenomen. Deze veranderingen zijn het gevolg van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurremming. Vergelijkbare bevindingen zijn gerapporteerd na de behandeling met H₂-receptor-antagonisten, protonpompremmers en na gedeeltelijke fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het gevolg van een rechtstreeks effect van specifieke werkzame stoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
 Glycerylmonostearaat 40-55
 Hydroxypropylcellulose
 Hypromellose
 Magnesiumstearaat
 Methacrylzuur– ethylacrylaat copolymeer (1:1) dispersie 30 procent
 Suikerbolletjes
 Synthetische paraffine (NF)
 Macrogol (polyethyleenglycol 6000)
 Polysorbaat 80
 Crospovidone
 Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
 Natriumstearylfumaraat
 Talk
 Triëthylcitraat
 Ijzeroxide E172
 Titaniumdioxide E171

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Fles: De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Blisterverpakking: Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE fles: met een goed sluitende schroefdop van polypropyleen voorzien van een droogcapsule.

10 mg: 28, 30, 100 (2x50) tabletten.

20 mg: 28, 30, 56, 100 (2x50) tabletten.

40 mg: 30 tabletten.

Aluminium blisterverpakking:

10 mg: 14, 28, 56, 90 tabletten.

20 mg: 7, 14, 28, 56, 90 tabletten.

40 mg: 7, 14, 28 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten 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

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

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

Losec-Mups 10 mg blisterverpakking: BE206945

Losec-Mups 10 mg fles: BE415335

Losec-Mups 20 mg blisterverpakking: BE206954

Losec-Mups 20 mg fles: BE415344

Losec-Mups 40 mg blisterverpakking: BE206963

Losec-Mups 40 mg fles: BE415353

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16/12/1999.

Datum van laatste verlenging: 12/03/2012.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

08/2023