

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Buscozol, maagsapresistente capsule, hard, 10 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Buscozol: één capsule bevat 10 mg omeprazol.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Maagsapresistente capsule, hard

Buscozol capsule: opaak gele capsule die gebroken witte tot roomkleurige ronde microkorreltjes bevat.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Symptomatische behandeling van zuurbranden of zure oprispingen ten gevolge van hyperaciditeit

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Buscozol capsules zonder kauwen of fijnmaken met een glas water innemen. De capsules dienen voor een maaltijd of op een lege (nuchtere) maag te worden ingenomen.

De aanbevolen dosering is éénmaal daags 1 capsule van 10 mg. Vermindering van de symptomen zoals zuurbranden en regurgitatie, treedt snel op. Als er bij een patiënt na een behandeling van 2 weken met Buscozol geen aanzienlijke verbetering van de symptomen is opgetreden, is nader onderzoek aangewezen.

#### *Kinderen*

Buscozol dient niet gebruikt te worden bij kinderen onder de 18 jaar.

#### *Ouderen*

Buscozol kan zonder aanpassing van de dosering aan ouderen worden toegediend.

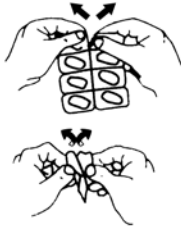
#### *Verminderde nierfunctie*

Buscozol kan zonder aanpassing van de dosering worden toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Verminderde leverfunctie*

Buscozol kan zonder aanpassing van de dosering worden toegediend aan patiënten met een verminderde leverfunctie.

### Gebruiksaanwijzing voor patiënten:



- trek één blister met daarin een capsule los langs de perforatierand (zoals op het eerste plaatje hiernaast);
- open de blister door de folie los te trekken vanaf de plek waar de folie al een stukje loszit (zoals op het tweede plaatje hiernaast);
- druk de capsule niet door de folie van de blisterverpakking heen.

### 4.3 Contra-indicaties

Buscozol is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor omeprazol of voor één van de hulpstoffen
- moeilijkheden of pijn bij het doorslikken van voedsel
- overgeven met bloed
- bloederige of zwarte ontlasting

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Omeprazol kan de symptomen van een maligne maagaandoening maskeren.

Verder onderzoek is nodig bij de volgende klachten:

- langer dan 3 maanden verschijnselen van reflux oesofagitis
- brandend maagzuur en daarbij licht in het hoofd, zweten of duizeligheid
- pijn op de borst of in de schouder en daarbij kortademigheid, zweten, pijn die uitstraalt naar armen, nek of schouders of licht in het hoofd
- regelmatig pijn op de borst
- regelmatig piepende ademhaling, vooral tijdens zuurbranden
- onverklaarbaar gewichtsverlies
- misselijkheid of braken
- pijn in de maag

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

Wanneer na 14 dagen geen verbetering is opgetreden of wanneer de klachten zijn verergerd of teruggekomen, dient contact opgenomen te worden met een arts.

### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Behandeling met omeprazol kan de biologische beschikbaarheid beïnvloeden van geneesmiddelen waarbij de absorptie afhankelijk is van de pH in de maag. Dit houdt in dat bijvoorbeeld de absorptie van ketoconazol verminderd is tijdens gelijktijdige behandeling met maagzuursecretieremmers als omeprazol.

Er is geen interactie met antacida.

Aangezien omeprazol wordt gemetaboliseerd in de lever door het enzym P450 2C19 (CYP2C19) kan omeprazol de eliminatie vertragen van diazepam en fenytoïne. Zorgvuldige controle van patiënten die worden behandeld met fenytoïne wordt aanbevolen en verlaging van de dosering van fenytoïne kan in sommige gevallen nodig zijn. Echter gelijktijdige behandeling met 20 mg omeprazol per dag, bij patiënten op een onderhoudsbehandeling met fenytoïne, veranderde de bloedspiegel van fenytoïne niet.

De resultaten van een serie interactiestudies met omeprazol en andere geneesmiddelen hebben aangetoond dat behandeling met omeprazol in herhaalde doseringen van 20-40 mg per dag geen invloed heeft op de andere isovormen van CYP. Er bleek geen metabole interactie met de substraten voor CYP1A2 (cafeïne, fenacetine, theofylline), CYP2C9 (piroxicam, diclofenac en naproxen), CYP2D6 (metoprolol, propranolol), CYP2E1 (ethanol) en CYP3A (cyclosporine, lidocaïne, kinidine en oestradiol).

Bij gelijktijdig gebruik van omeprazol en claritromycine zijn de plasmaconcentraties van beide middelen verhoogd; men dient rekening te houden met een eventuele verhoogde kans op bijwerkingen.

Bij gelijktijdig gebruik van omeprazol met methotrexaat kan de plasmaconcentratie van methotrexaat verhoogd zijn doordat omeprazol de eliminatie van methotrexaat in de nier remt. Tijdens de behandeling met methotrexaat wordt geadviseerd een alternatief voor omeprazol te gebruiken.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Er zijn tot nu toe geen aanwijzingen dat omeprazol nadelige effecten heeft op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus of pasgeborenen. Omeprazol dient alleen bij duidelijke indicatiestelling te worden gegeven.

Omeprazol wordt uitgescheiden in moedermelk maar bij therapeutische doseringen is de hoeveelheid dermate gering dat een effect op de zuigeling onwaarschijnlijk is.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken**

Er zijn geen gegevens bekend over de invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van duizeligheid die zich incidenteel kan voordoen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

De volgende termen worden gebruikt om aan te geven hoe vaak een bijwerking voorkomt:

Vaak: tussen de 1 op 10 en 1 op de 100 gebruikers

Soms: tussen de 1 op de 100 en 1 op de 1.000 gebruikers

Zelden: tussen de 1 op de 1.000 en 1 op de 10.000 gebruikers

Zeer zelden: bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

##### *Huid- en overgevoelighedsreacties*

Zelden huiduitslag en/of jeuk. Zeer zelden fotosensibiliteit, erythema multiforme of alopecia.

Overgevoelighedsreacties, zoals urticaria (zelden) en zeer zelden angio-oedeem, koorts, bronchospasmen, interstitiële nefritis of anafylactische shock.

##### *Spier- en skeletstelsel*

Zeer zelden gewrichtspijn, spierzwakte en spierpijn.

##### *Zenuwstelsel*

Vaak hoofdpijn. Zelden duizeligheid, paresthesieën, slaperigheid, slapeloosheid en vertigo.

Zeer zelden wazig zien, en bij voornamelijk zeer ernstig zieke patiënten reversibele mentale verwardheid, agitatie, depressies en hallucinaties.

##### *Maagdarmkanaal*

Vaak diarree, verstopping, buikpijn, misselijkheid/braken en winderigheid. Zeer zelden onaangename smaak in de mond, droge mond, stomatitis en gastro-intestinale candidiasis.

#### *Lever*

Zelden leverfunctiestoornissen.

Zeer zelden encefalopathie bij patiënten met een al bestaande ernstige leverziekte; hepatitis met of zonder geelzucht, leverinsufficiëntie.

#### *Endocrien*

Zeer zelden gynaecomastie.

#### *Bloed*

Zeer zelden leukopenie, trombopenie, agranulocytose of pancytopenie.

#### *Overigen*

Zelden malaise. Zeer zelden perifeer oedeem of toegenomen transpiratie.

## **4.9 Overdosering**

De ervaring met overdosering is vooralsnog beperkt.

Symptomen zoals beschreven in de rubriek 'Bijwerkingen' kunnen worden gezien. De eliminatiesnelheid was onveranderd (eerste orde kinetiek) bij hoge doseringen. Eventuele behandeling is ondersteunend en symptomatisch. De patiënt die meer dan de standaard dosering heeft gebruikt dient contact op te nemen met de arts.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: protonpompremmers, ATC-code: A02B C 01

Het werkzame bestanddeel van omeprazol is een racemisch mengsel van twee actieve enantiomeren en vermindert de maagzuursecretie door middel van het volgende werkingsmechanisme: selectief wordt het maagzuurproducerende enzym ( $H^+/K^+$ -ATPase) in de pariëtale cel geremd. Omeprazol veroorzaakt een sterke zuurremming en geeft daardoor bij de meeste patiënten een snelle genezing. Een éénmaal daagse dosering resulteert in een effectieve remming van de maagzuurproductie over een periode van 24 uur.

#### *Werkingsmechanisme en plaats van werking*

Omeprazol is een zwakke base en wordt in de pariëtale cel, die verantwoordelijk is voor de zuurproductie, omgezet tot de actieve vorm. Omeprazol wordt selectief geconcentreerd op de plaats van werking, waar het enzym  $H^+/K^+$ -ATPase (de zuurpomp) remt. Dit effect op de laatste stap van de maagzuurproductie is dosis-afhankelijk en zorgt voor een zeer effectieve remming van zowel de basale als ook de gestimuleerde maagzuursecretie, onafhankelijk van de stimulus.

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

#### *Effect op de maagzuursecretie*

Bij een eenmaal daagse dosering van 1 capsule van 20 mg, wordt een snelle en effectieve remming van de maagzuurproductie gezien. Bij ulcus duodeni patiënten is de gemiddelde afname van de basale en gestimuleerde zuurproductie in de maag over 24 uur ca. 80%.

Bij een orale dosering met omeprazol 20 mg bij patiënten met ulcus duodeni houdt de pH in de maag gedurende gemiddeld 17 van de 24 uur een  $pH \geq 3$ .

Ten gevolge van de verminderde zuurproductie en de verhoging van de zuurgraad in de maag geeft omeprazol een dosis-afhankelijke reductie/normalisering van de blootstelling aan maagzuur van de slokdarm bij patiënten met gastro-oesofageale reflux.

De remming van de zuursecretie is gerelateerd aan de 'area under the plasma-time' curve (AUC) van omeprazol en niet aan de actuele plasmaconcentratie op een gegeven moment.

Tijdens behandeling met omeprazol zijn geen aanwijzingen gevonden voor het optreden van tachyfylassie.

#### *Effect op Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* infecties komen voor in relatie met peptische aandoeningen. Ca. 95% van de patiënten met een ulcus duodeni en 70% van de patiënten met een ulcus ventriculi is geïnfecteerd met deze bacterie. *H. pylori* speelt een belangrijke rol bij het ontstaan van gastritis en ulcera en mogelijk ook bij het ontstaan van maagcarcinoom. Eradicatie van *H. pylori* bij patiënten met een ulcus duodeni of ventriculi leidt tot een significante vermindering van de kans op een recidief op lange termijn. Voor de eradicatie van *H. pylori* is in klinisch onderzoek een synergistisch effect beschreven van omeprazol in combinatie met clarithromycine.

Hoewel omeprazol in hoge concentraties (MRC<sub>90</sub> 50-128 mg/l) de groei van *H. pylori* in vitro remt, berust het adjuvante effect van omeprazol bij eradicatietherapie in vivo waarschijnlijk op een verhoging van de lokale pH tot neutrale waarden, waardoor de effectiviteit van clarithromycine wordt verhoogd. Bij behandeling met omeprazol, zonder antibiotica, is suppressie van *H. pylori* beschreven, maar geen eradicatie. Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat er een synergistisch effect is voor wat betreft het bereiken van eradicatie van *H. pylori* tussen omeprazol en diverse antibiotica, in het bijzonder amoxicilline, clarithromycine en metronidazol.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

Omeprazol is zuurlabiel en wordt daarom toegediend in maagzuurresistente granules in een capsule.

De absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm.

Er is geen directe relatie tussen de actuele plasmaspiegel en het effect. Na herhaalde toediening is de kinetiek niet lineair waardoor er sprake is van een toename van de systemische beschikbaarheid.

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450 systeem (CYP), voornamelijk door omzetting in de lever. Het grootste deel van het metabolisme is afhankelijk van het specifieke enzym CYP2C19 (S-mefenytioïnehydroxylase), welk enzym verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in plasma.

De aangetoonde metabolieten zijn niet werkzaam. Ongeveer 80% van de metabolieten wordt via de urine uitgescheiden en het resterende deel via de feces.

De plasma-eliminatiesnelheid van omeprazol is over het algemeen korter dan 1 uur. Er is geen verschil in eliminatiesnelheid na één enkele dosis en onder steady-state omstandigheden.

De systemische biologische beschikbaarheid van omeprazol is niet veranderd bij patiënten met nierfunctiestoornissen. De AUC is toegenomen bij patiënten met leverfunctiestoornissen, maar er is geen klinisch relevante accumulatie van omeprazol waargenomen bij éénmaal daagse dosering.

Bio-equivalentie met het spécialité is aangetoond door middel van klinische studies met overeenkomstige 20 mg capsule bij eenmalige (single dose) en herhaalde toediening (repeated dose). Bio-equivalentie met het spécialité kon niet worden aangetoond bij gelijktijdige inname met voedsel. In verband hiermee dienen omeprazol capsules vóór de maaltijd of op een lege (nuchtere) maag te worden ingenomen.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek verdosering**

Geen bijzonderheden

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Neutrale pellets (bestaande uit maïszetmeel en sacharose), natriumlaurylsulfaat, dinatriumfosfaat, mannitol, hydroxypropylmethylcellulose, polyethyleenglycol 6000, talk, polysorbaat 80, titaandioxide (E171), Eudragit L30-D55. De capsules bestaan uit gelatine, water en de kleurstoffen chinoline geel (E104) en titaandioxide (E171).

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid bedraagt 3 jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

Aluminium/aluminium blister: in originele verpakking bewaren ter bescherming tegen vocht.

Kunststof flacon (HDPE): flacon goed gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Alu/alu blisterverpakking: 14, 28 en 30 capsules

HDPE flacon met een droogmiddel (silicagel) in het deksel van propyleen:

28 en 30 capsules

Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen speciale vereisten.

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

Boehringer Ingelheim bv

Comeniusstraat 6

1817 MS Alkmaar

Nederland

## **8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:

Buscozol 10 mg, maagsapresistente capsules, hard RVG 105003

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

29 juli 2009

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.2: 15 februari 2010