

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Viatris 10 mg harde maagsapresistente capsules

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde gelatinecapsule bevat maagsapresistente granules die samen 10 mg omeprazol bevatten.

### Hulpstoffen met bekend effect:

Elke capsule bevat 19 mg tot 22 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Elke capsule bevat maagsapresistente granules

Opaak witte, bedrukte n° 4 capsule van harde gelatine, die witte tot lichtbeige sferische korrels bevat, met bedrukking "OM-10" in zwarte inkt

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Omeprazol Viatris is geïndiceerd voor:

#### Volwassenen

- Behandeling van *ulcus duodeni*
- Voorkoming van terugval van *ulcus duodeni*
- Behandeling van *ulcus pepticum*
- Recidiefpreventie van *ulcus pepticum*
- In combinatie met gepaste antibiotica, eradicatie van de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij *ulcus pepticum*
- Behandeling van NSAID-gerelateerde *ulcus pepticum* en *duodeni*
- Preventie van NSAID-gerelateerde *ulcus pepticum* en *duodeni* bij risicopatiënten
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Langetermijnbehandeling bij patiënten met genezen refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale reflux
- Behandeling van het Zollinger-Ellison-syndroom

#### Pediatrijsch gebruik

Kinderen ouder dan 1 jaar en  $\geq 10$  kg

- Behandeling van refluxoesofagitis
- Symptomatische behandeling van zuurbranden en zure reflux bij gastro-oesofageale refluxaandoening

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

- In combinatie met antibiotica bij de behandeling van ulcera duodeni veroorzaakt door *H. pylori*.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

### Dosering

#### Volwassenen

##### *Behandeling van ulcera duodeni*

De aanbevolen dosis bij patiënten met een actieve *ulcus duodeni* is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen twee weken. Bij patiënten die nog niet volledig genezen zijn na de initiële therapie, gebeurt de genezing meestal binnen de volgende twee weken van de behandelingsperiode. Bij patiënten met *ulcus duodeni* die slecht reageert wordt 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en genezing voltrekt zich meestal binnen vier weken.

##### *Recidiefpreventie van ulcus duodeni*

Ter preventie van recidief van *ulcus duodeni* bij *H. pylori* negatieve patiënten of wanneer eradicatie van *H. pylori* niet mogelijk is, is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij sommige patiënten kan een dagelijkse dosis van 10 mg volstaan. Indien de therapie faalt, kan de dosis verhoogd worden tot 40 mg.

##### *Behandeling van ulcus pepticum*

De aanbevolen dosis is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Bij patiënten die nog niet volledig genezen zijn na de initiële therapie, gebeurt de genezing meestal binnen de volgende vier weken van de behandelingsperiode. Bij patiënten met *ulcus pepticum* die slecht reageert wordt 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en genezing voltrekt zich meestal binnen acht weken.

##### *Recidiefpreventie van ulcus pepticum*

Ter preventie van recidief bij patiënten met gastrische ulcera die slecht reageren is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags. Zonodig kan de dosis verhoogd worden tot omeprazol 40 mg eenmaal daags.

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

Voor de eradicatie van *H. pylori* moet bij de selectie van antibiotica rekening gehouden worden met de geneesmiddeltolerantie van de individuele patiënt. Hierbij moeten ook de nationale, regionale en lokale resistentiepatronen en behandelingsrichtlijnen gevolgd worden.

- Omeprazol 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1000 mg, elk tweemaal daags gedurende één week, of
- Omeprazol 20 mg + clarithromycine 250 mg (eventueel 500 mg) + metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), elk tweemaal daags gedurende één week of
- Omeprazol 40 mg eenmaal daags met amoxicilline 500 mg en metronidazol 400 mg (of 500 mg of tinidazol 500 mg), beide driemaal daags gedurende één week.

Bij elk schema mag de therapie herhaald worden, indien de patiënt nog steeds *H. pylori* positief is.

##### *Behandeling van NSAID-gerelateerde ulcus pepticum en duodeni*

Voor de behandeling van NSAID-gerelateerde *ulcus pepticum* en *duodeni*, is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Bij patiënten die nog niet volledig genezen zijn na de initiële therapie, voltrekt de genezing zich meestal binnen de volgende vier weken van de behandelingsperiode.

##### *Preventie van NSAID-gerelateerde ulcus pepticum en duodeni bij risicopatiënten*

Ter voorkoming van NSAID-gerelateerde *ulcus pepticum* en *duodeni* bij risicopatiënten (leeftijd > 60, voorgeschiedenis van *ulcus pepticum* en *duodeni*, voorgeschiedenis van maag-darmbloeding) is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags.

#### *Behandeling van refluxoesofagitis*

De aanbevolen dosis is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Bij patiënten die nog niet volledig genezen zijn na de initiële therapie, gebeurt de genezing meestal binnen de volgende vier weken van de behandelingsperiode. Bij patiënten met ernstige oesofagitis is 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en genezing voltrekt zich meestal binnen acht weken.

#### *Langetermijnbehandeling bij patiënten met genezen refluxoesofagitis*

Voor de langetermijnbehandeling bij patiënten met genezen refluxoesofagitis is de aanbevolen dosis 10 mg omeprazol eenmaal daags. Zonodig kan de dosis verhoogd worden tot 20-40 mg omeprazol eenmaal daags.

#### *Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale reflux*

De aanbevolen dosis is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Het is mogelijk dat patiënten voldoende reageren op 10 mg per dag, daarom moet een individuele dosisaanpassing overwogen worden.

Als de symptomen na vier weken behandeling met 20 mg omeprazol per dag nog niet onder controle zijn, wordt verder onderzoek aanbevolen.

#### *Behandeling van het zollinger-ellisonsyndroom*

Bij patiënten met het zollinger-ellisonsyndroom moet de dosis individueel worden aangepast en de behandeling voortgezet zolang als klinisch is aangewezen. De aanbevolen dosis is 60 mg omeprazol per dag. Alle patiënten met een ernstige aandoening en een niet adequate respons op andere behandelingen werden effectief gecontroleerd en meer dan 90% van de patiënten bleef in behandeling met doses van 20 tot 120 mg omeprazol per dag. Wanneer de dosis hoger is dan 80 mg omeprazol per dag, moet deze verdeeld worden en tweemaal daags gegeven worden.

#### Pediatrische patiënten

##### Kinderen ouder dan 1 jaar en $\geq 10$ kg

#### *Behandeling van refluxoesofagitis*

##### *Symptomatische behandeling van zuurbranden en zuurregurgitatie bij gastro-oesofageale refluxziekte*

De aanbevolen dosering is als volgt:

Leeftijd	Gewicht	Dosering
$\geq 1$ jaar	10 – 20 kg	10 mg eenmaal daags. De dosis kan zonodig verhoogd worden tot 20 mg eenmaal daags.
$\geq 2$ jaar	> 20 kg	20 mg eenmaal daags. De dosis kan zonodig verhoogd worden tot 40 mg eenmaal daags.

*Refluxoesofagitis*: De behandeling duurt 4 tot 8 weken.

*Symptomatische behandeling van zuurbranden en zuurregurgitatie bij gastro-oesofageale refluxziekte*: De behandeling duurt 2 tot 4 weken. Als de symptomen na 2 tot 4 weken nog niet onder controle zijn, moet de patiënt verder onderzocht worden.

#### Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

*In combinatie met antibiotica bij de behandeling van ulcus duodeni veroorzaakt door H. pylori*  
Bij de selectie van de geschikte combinatietherapie moet er rekening gehouden worden met de officiële nationale, regionale en lokale richtlijnen betreffende bacteriële resistentie, behandelingsduur (meestal 7 dagen, maar soms tot 14 dagen), en het geschikte gebruik van antibacteriële middelen.

De behandeling moet plaatsvinden onder toezicht van een specialist.

De aanbevolen dosering is als volgt:

Gewicht	Dosering
15 – 30 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden allemaal tegelijk toegediend, tweemaal daags, gedurende één week.
31 – 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden allemaal tegelijk toegediend, tweemaal daags, gedurende één week.
> 40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g en clarithromycine 500 mg worden allemaal tegelijk toegediend, tweemaal daags, gedurende één week

#### Speciale patiëntengroepen

##### *Nierinsufficiëntie*

Een dosisaanpassing is niet nodig bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

##### *Leverinsufficiëntie*

Bij patiënten met een verminderde leverfunctie kan een dagelijkse dosis van 10 tot 20 mg volstaan (zie rubriek 5.2).

##### *Ouderen (> 65 jaar)*

Een dosisaanpassing is niet nodig bij ouderen (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

Het is aanbevolen om de omeprazol capsules 's ochtends in te nemen, bij voorkeur zonder voedsel, in hun geheel met een half glas water. De capsules mogen niet gekauwd of geplet worden.

*Voor patiënten die slikmoeilijkheden hebben en voor kinderen die halfvaste voeding kunnen drinken of doorslikken.*

De patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud met een half glas water inslikken of ze kunnen de inhoud mengen met een lichtzure vloeistof, bv. fruitsap of appelsap, of in niet bruisend water. Patiënten moeten geadviseerd worden om de oplossing onmiddellijk in te nemen (of binnen de 30 minuten) en steeds te roeren net voor het opdrinken en daarna nog een half glas water te drinken. GEEN melk of koolzuurhoudend water gebruiken.

Eventueel kunnen de patiënten de capsule leegzuigen en de granules doorslikken met een half glas water. De maagsapresistente granules mogen niet gekauwd worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Zoals bij andere protonpompremmers (PPI's) mag omeprazol niet gelijktijdig met nelfinavir gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Wanneer er een alarmerend symptoom optreedt (bv. significant niet intentioneel gewichtsverlies, terugkerend braken, dysfagie, hematemese of melena) en wanneer er een vermoeden of aanwezigheid is van een gastrische ulcer, moet maligniteit uitgesloten worden, aangezien de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose vertragen.

Het gelijktijdig toedienen van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Indien de combinatie van atazanavir met een protonpompremmer onvermijdelijk geacht wordt, is nauwlettende klinische controle aanbevolen (bv. viral load) in combinatie met een dosisverhoging van atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; er mag niet meer dan 20 mg omeprazol gebruikt worden.

Zoals alle antacida kan omeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen vanwege hypo- of achloorhydrie. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren voor verminderde vitamine B12-absorptie bij een langetermijnbehandeling.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij de aanvang of het einde van de behandeling met omeprazol moet men rekening houden met mogelijke interacties van geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19. Er werd een interactie geobserveerd tussen clopidogrel en omeprazol (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is niet zeker. Uit voorzorg moet het gelijktijdige gebruik van omeprazol en clopidogrel vermeden worden.

De behandeling met protonpompremmers kan leiden tot een iets verhoogd risico op gastro-intestinale infecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, en bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen mogelijk ook *Clostridium difficile* (zie rubriek 5.1).

Protonpompremmers, vooral als ze in hoge dosering en gedurende lange tijd (> 1 jaar) worden gebruikt, kunnen het risico op heup-, pols- en wervelkolomfractuur licht verhogen, vooral bij ouderen of in geval van andere bekende risicofactoren. In observationele studies werd aangetoond dat protonpompremmers het totale fractuurrisico met 10-40% kunnen verhogen. Die stijging zou gedeeltelijk te wijten kunnen zijn aan andere risicofactoren. Patiënten die een risico lopen op osteoporose, moeten worden behandeld conform de huidige klinische richtlijnen en moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

##### Hypomagnesiëmie

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals omeprazol gedurende minstens 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende één jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire ritmestoornissen kunnen optreden, maar het begin kan sluipend zijn en het kan gebeuren dat ze over het hoofd worden gezien. Bij de meeste patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na toediening van magnesium en stopzetting van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig zullen worden behandeld of die PPI's innemen samen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bijv. diuretica), moeten de gezondheidswerkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voor de start van de behandeling met de PPI en periodiek tijdens de behandeling.

##### 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.

#### Ernstige huidreacties

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) waaronder Stevens-Johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden zeer zelden en zelden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol.

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

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

Zoals bij alle langetermijnbehandelingen, vooral wanneer de behandeling langer duurt dan 1 jaar, moeten patiënten regelmatig gecontroleerd worden.

#### Pediatrische patiënten

Het is mogelijk dat sommige kinderen met chronische aandoeningen een langetermijnbehandeling nodig hebben, hoewel dit niet wordt aanbevolen.

#### Hulpstoffen met bekend effect

Omeprazol Viatris bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken. Omeprazol Viatris bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

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

#### De effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame stoffen

##### Werkzame stoffen met pH-afhankelijke absorptie

De verminderde maagzuurte tijdens de behandeling met omeprazol kan de absorptie van de werkzame stoffen met een gastrische pH-afhankelijke absorptie verhogen of verlagen.

##### *Nelfinavir, atazanavir*

De plasmaconcentratie van nelfinavir en atazanavir wordt verlaagd bij gelijktijdige toediening van omeprazol.

De gelijktijdige toediening van omeprazol en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) verminderde de gemiddelde nelfinavirblootstelling met ongeveer 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch actieve metaboliet M8 werd verminderd met ongeveer 75 tot 90%. Deze interactie kan ook zorgen voor CYP2C19-remming.

De gelijktijdige toediening van omeprazol en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een afname met 75% van de blootstelling aan atazanavir. Het verhogen van de atazanavirdosis tot 400 mg was geen compensatie voor de impact van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal daags) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg bij gezonde vrijwilligers resulteerde in een afname met ongeveer 30% van de blootstelling aan atazanavir, in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal daags.

#### *Digoxine*

De gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde vrijwilligers verhoogde de biobeschikbaarheid van digoxine met 10%. Digoxinetoxiciteit werd zelden gerapporteerd. Toch is voorzichtigheid geboden wanneer omeprazol in hoge doses wordt toegediend aan oudere patiënten. Therapeutische geneesmiddelcontrole van digoxine moet dan ingesteld worden.

#### *Clopidogrel*

Resultaten van studies met gezonde proefpersonen hebben een farmacokinetische (FK) farmacodynamische (FD) interactie aangetoond tussen clopidogrel (oplaaddosis 300 mg/onderhoudsdosis 75 mg per dag) en omeprazol (80 mg per os per dag) die resulteerde in een daling van de blootstelling aan de actieve metaboliet van clopidogrel met gemiddeld 46% en een daling van de maximale remming van de (door ADP geïnduceerde) plaatjesaggregatie met gemiddeld 16%.

Er zijn meldingen van inconsistente gegevens omtrent de klinische implicaties van deze PK/PD-interactie wat betreft zware cardiovasculaire voorvallen in observationele en klinische onderzoeken. Als voorzorgsmaatregel dient concomiterend gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden afgeraden (zie rubriek 4.4).

#### *Andere werkzame stoffen*

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol wordt significant gereduceerd en zo kan de klinische werkzaamheid verhinderd worden. Het gelijktijdig gebruik met posaconazol en erlotinib moet vermeden worden.

#### *Werkzame stoffen die gemetaboliseerd worden door CYP2C19*

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het meest belangrijke enzym dat omeprazol metaboliseert. Het metabolisme van gelijktijdige werkzame stoffen die ook gemetaboliseerd worden door CYP2C19, kan verminderd worden en de systemische blootstelling aan deze stoffen verhoogd. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

#### *Cilostazol*

Wanneer omeprazol gegeven werd in doses van 40 mg aan gezonde vrijwilligers in een gekruist onderzoek, werd de  $C_{max}$  en AUC voor cilostazol vergroot met respectievelijk 18% en 26%, en een van zijn actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Fenytoïne*

Het is aanbevolen om de fenytoïneplasmaconcentratie te controleren tijdens de eerste twee weken na het starten van de omeprazolbehandeling en als er een dosisaanpassing van fenytoïne is gebeurd, moet een verdere controle en dosisaanpassing gebeuren bij het stopzetten van de omeprazolbehandeling.

#### Onbekend mechanisme

##### *Saquinavir*

Gelijktijdige toediening van omeprazol en saquinavir/ritonavir resulteerde in verhoogde plasmaspiegels tot ongeveer 70% for saquinavir geassocieerd met goede tolerabiliteit bij hiv-patiënten.

##### *Tacrolimus*

Er zijn meldingen dat de gelijktijdige toediening van omeprazol de serumconcentratie van tacrolimus verhoogt. De tacrolimusconcentraties evenals de nierfunctie (creatinineklaring) moeten vaker gecontroleerd worden, en de tacrolimusdosering moet zonodig aangepast worden.

##### *Methotrexaat*

Bij toediening samen met protonpompremmers werd gerapporteerd dat de methotrexaatspiegels bij sommige patiënten stijgen. Bij toediening van hoge doses methotrexaat moet misschien worden overwogen om omeprazol tijdelijk stop te zetten.

#### De effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

##### CYP2C19 en/of CYP3A4-remmers

Aangezien omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4, kunnen werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 inhiberen (zoals clarithromycine en voriconazol) leiden tot verhoogde serumconcentraties van omeprazol door de metabolisemesnelheid van omeprazol te verlagen. De gelijktijdige behandeling met voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Aangezien hoge doses omeprazol goed verdragen werden, is een dosisaanpassing over het algemeen niet nodig. Toch moet een dosisaanpassing overwogen worden bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en wanneer een langetermijnbehandeling is aangewezen.

##### CYP2C19 en/of CYP3A4-inductoren

Werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen leiden tot verlaagde serumconcentraties van omeprazol door de metabolisemesnelheid van omeprazol te verhogen.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Resultaten van drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (meer dan 1000 blootgestelde uitkomsten) tonen geen bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/de pasgeborene. Omeprazol mag tijdens de zwangerschap gebruikt worden.

### Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar het is niet waarschijnlijk dat het invloed heeft op het kind bij 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

Het is niet waarschijnlijk dat omeprazol invloed heeft op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen kunnen zich voordoen (zie rubriek 4.8). Indien ze hier last van hebben, mogen patiënten geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen (bij 1 tot 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 acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP) werden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen werden geïdentificeerd of vermoed in de klinische onderzoeken voor omeprazol en na het in de handel brengen. Geen enkele is dosisgerelateerd. Bijwerkingen worden hieronder gegroepeerd op frequentie en systeem orgaanklasse. Frequentie van voorkomen wordt gedefinieerd volgens de volgende conventie: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10000$  tot  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10000$ ), niet bekend (kan niet berekend worden op basis van de beschikbare gegevens).

<b>Systeem orgaanklassen/ frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Allergische reacties bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). Ernstige hypomagnesiëmie kan resulteren in hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook gepaard gaan met hypokaliëmie.
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Agitatie, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressie, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Smaakstoornissen
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Wazig zien
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Vertigo
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	

Zelden:	Bronchospasme
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Abdominale pijn, constipatie, diarree, winderigheid, misselijkheid/braken, fundic gland poliepen (benigne)
Zelden:	Droge mond, stomatitis, gastro-intestinale candidiasis
Niet bekend	Microscopische colitis
<b>Lever- en galaandoeningen</b>	
Soms:	Verhoogde leverenzymen
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met reeds bestaande leverziekte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms:	Dermatitis, jeuk, uitslag, netelroos
Zelden:	Haaruitval, lichtgevoeligheid, acuut gegeneraliseerd pustuleus exantheem (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, stevens-johnsonsyndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4)
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	Heup-, pols- of wervelkolomfractuur (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Gewrichtspijn, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakheid
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	
Zelden:	Tubulo-interstitiële nefritis (met mogelijke progressie tot nierfalen)
<b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b>	
Zeer zelden:	Gynaecomastie
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms:	Malaise, perifeer oedeem
Zelden:	Verhoogde transpiratie

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid van omeprazol werd geëvalueerd bij in totaal 310 kinderen van 0 tot 16 jaar met zuurgraadaandoeningen. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid op lange termijn van 46 kinderen op een onderhoudstherapie met omeprazol tijdens klinisch onderzoek voor ernstige erosieve oesofagitis gedurende tot 749 dagen. Het bijwerkingsprofiel was over het algemeen hetzelfde als voor volwassenen bij de korte en de langdurige behandeling. Er zijn geen gegevens op lange termijn over de effecten van de omeprazolbehandeling 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 wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### **4.9 Overdosering**

Er is beperkte informatie beschikbaar over de effecten van een overdosering omeprazol bij mensen. In de literatuur werden doses tot 560 mg beschreven en er zijn occasionele meldingen geweest van eenmalige orale doses tot 2400 mg omeprazol (120 keer de

gewoonlijk aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, abdominale pijn, diarree en hoofdpijn werden gemeld. Ook apathie, depressie en verwardheid werden in individuele gevallen beschreven.

De symptomen die beschreven werden, waren van voorbijgaande aard en er werd geen ernstige uitkomst gemeld. De eliminatiesnelheid bleef onveranderd (first order kinetics) bij verhoogde doses. Indien behandeling nodig is, is deze symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor ulcus pepticum en gastro-oesofageale refluxziekte (GORD), protonpompremmers, ATC code: A02BC01

#### Werkingsmechanisme

Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren vermindert de maagzuursecretie via een zeer nauwkeurig gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cellen. Het werkt snel en geeft controle door reversibele remming van de maagzuursecretie met een eenmaal daagse dosis.

Omeprazol is een zwakke base en wordt in het sterk zure milieu van het intracellulaire canaliculi van de pariëtale cellen geconcentreerd en omgevormd naar zijn actieve vorm, waar het het enzym  $H^+/K^+$ -ATPase – de zuurpomp – remt.

Dit effect op de laatste stap van het maagzuurvormingsproces is dosisafhankelijk en geeft een zeer effectieve remming van zowel de basale als de gestimuleerde zuursecretie, onafhankelijk van de stimulus.

#### Farmacodynamische effecten

Alle geobserveerde farmacodynamische effecten kunnen uitgelegd worden door het effect van omeprazol op de zuursecretie.

#### *Effect op maagzuursecretie*

De orale toediening van omeprazol, eenmaal daags, biedt een snelle en effectieve remming van maagzuursecretie zowel overdag als 's nachts, met een maximum effect binnen 4 dagen van de behandeling. Met omeprazol 20 mg wordt een gemiddelde daling van ten minste 80% in 24 uur bekomen van de intragastrische zuurheid bij patiënten met ulcus duodeni, waarbij de gemiddelde daling in piekzuurte-output na pentagastrinestimulatie ongeveer 70% is 24 uur na de toediening.

De orale toediening van omeprazol 20 mg behoudt een intragastrische pH van  $\geq 3$  voor een gemiddelde tijd van 17 uur van de 24 uur periode bij patiënten met *ulcus duodeni*.

Als gevolg van de verminderde zuursecretie en de intragastrische aciditeit, reduceert/normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de zuurteblootstelling in de oesofagus bij patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte. De remming van de zuursecretie is gerelateerd aan de AUC van omeprazol en niet aan de feitelijke plasmaconcentratie op een gegeven ogenblik.

Er werd geen tachyfylaxe geobserveerd tijdens de omeprazolbehandeling.

#### *Effect op H. pylori*

*H. pylori* wordt geassocieerd met ulcus pepticum, evenals met ulcus duodeni en pepticum. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van gastritis. *H. pylori* en maagzuur zijn

belangrijke factoren in de ontwikkeling van ulcus pepticum. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van atrofische gastritis die geassocieerd wordt met een verhoogd risico op de ontwikkeling van maagkanker.

Eradicatie van *H. pylori* met omeprazol en antibacteriële middelen wordt geassocieerd met hoge incidenties van genezing en langetermijnremissies van ulcus pepticum.

Bitherapieën werden getest en minder effectief bevonden dan tritherapieën. Ze kunnen echter in overweging genomen worden in gevallen waar gekende overgevoeligheid het gebruik van een tritherapie uitsluit.

#### *Andere effecten gerelateerd aan zuurremming*

Tijdens langetermijnbehandelingen werden glandulaire maagcysten gemeld in een ietwat verhoogde frequentie. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van uitgesproken remming van zuursecretie, zijn goedaardig en lijken reversibel.

Een verlaagde zuurgraad in de maag, om welke reden dan ook – inclusief protonpompremmers – verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maag-darmkanaal. De behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen leidt tot een licht verhoogd risico op maag-darminfecties, zoals *Salmonella* en *Campylobacter*, en bij patiënten die in het ziekenhuis zijn opgenomen mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens de behandeling met antisecretoire geneesmiddelen stijgt het serumgastrine in reactie op de verminderde zuursecretie. Ook CgA neemt toe als gevolg van de lagere zuurgraad in de maag. De verhoogde CgA-spiegel kan onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren verstoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers vijf dagen tot twee weken vóór CgA-metingen moet worden stopgezet. Op deze manier kunnen de CgA-spiegels die mogelijk door de PPI-behandeling zijn gestegen, weer dalen tot normaalwaarden.

Een verhoogd aantal ECL-cellen, dat mogelijk verband houdt met de verhoogde serumgastrinespiegels, is waargenomen bij sommige patiënten (zowel kinderen als volwassenen) tijdens langetermijnbehandeling met omeprazol. De bevindingen worden als klinisch niet-significant beschouwd.

#### Pediatrische patiënten

In een niet-gecontroleerd onderzoek bij kinderen (1 tot 16 jaar) met ernstige refluxoesofagitis, verbeterde het oesofagitisniveau bij 90% van de gevallen bij omeprazoldoses van 0,7 tot 1,4 mg/kg en verminderde de refluxsymptomen significant. In een enkelblind onderzoek werden kinderen van 0 tot 24 maanden met een klinisch gediagnostiseerde gastro-oesofageale refluxziekte (GORD) behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braken/regurgitatie-episoden verminderde met 50% na 8 weken behandeling, ongeacht de dosis.

#### *Eradicatie van H. pylori bij kinderen*

Een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (Héliot-studie) concludeerde dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en clarithromycine) veilig en effectief is voor de behandeling van *H. pylori* infecties bij kinderen van 4 jaar en ouder met gastritis: eradicatiepercentage van *H. pylori*: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + clarithromycine versus 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + clarithromycine. Er was echter geen bewijs van enig klinisch voordeel wat betreft de dyspeptische symptomen. Deze studie geeft geen informatie over kinderen jonger dan 4 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Omeprazol en omeprazolmagnesium zijn instabiel in zuur milieu en worden daarom oraal toegediend als maagsapresistente granules in capsules of tabletten. De absorptie van omeprazol is snel, met piekplasmaconcentraties die ongeveer 1 tot 2 uur na toediening optreden. De absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is meestal compleet na 3 tot 6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biobeschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biobeschikbaarheid) van een eenmalige orale dosis omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde eenmaal daagse toediening, verhoogt de biobeschikbaarheid tot ongeveer 60%.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume bij gezonde vrijwilligers is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Ongeveer 97% omeprazol is gebonden aan eiwitten.

Voor alle doses (10 mg, 20 mg en 40 mg) is bioequivalentie tussen omeprazol capsules en omeprazol 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 (CYP). Het belangrijkste deel van het metabolisme is afhankelijk van het polymorfische CYP2C19, dat verantwoordelijk is voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in plasma. Het overblijvende deel is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van sulfonomeprazol. Als een gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19, is er een potentieel voor competitieve remming en metabole geneesmiddelinteracties met andere substraten van CYP2C19. Omwille van de lage affiniteit voor CYP3A4, heeft omeprazol echter geen potentieel om het metabolisme van andere CYP3A4 substraten te remmen. Bovendien heeft omeprazol geen remmend effect op de belangrijke CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de Kaukasische bevolking en 15 tot 20% van de Aziatische bevolking mist een functioneel CYP2C19-enzym en wordt een zwakke metaboliseerder genoemd. Bij deze individuen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaal daagse toediening van 20 mg omeprazol, was de gemiddelde AUC 5 tot 10 keer groter bij zwakke metaboliseerders dan bij personen die een functioneel CYP2C19 enzym hebben (extensieve metaboliseerders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ook 3 tot 5 keer hoger. Deze bevindingen hebben geen implicaties voor de dosering van omeprazol.

### Eliminatie

De plasma-eliminatiehalfwaardetijd van omeprazol is meestal korter dan een uur zowel na een enkele als na een herhaalde orale dosis eenmaal per dag. Omeprazol wordt volledig geëlimineerd uit het plasma tussen verschillende doses zonder de neiging om te accumuleren bij eenmaal daagse toediening. Bijna 80% van een orale omeprazoldosis wordt uitgescheiden als metaboliet in de urine, het overige in de feces, voornamelijk komend van de galsecretie.

### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van omeprazol vergroot bij herhaalde toedieningen. Deze toename is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineair verband tussen dosis en AUC na herhaalde toediening. Deze afhankelijkheid van tijd en dosis is te wijten aan een verlaging van het *first-*

passmetabolisme en de systemische klaring, waarschijnlijk veroorzaakt door een remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bv. sulfon).

Er werd geen metaboliet gevonden die een effect heeft op de maagzuursecretie.

### Speciale patiëntengroepen

#### *Leverinsufficiëntie*

Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met leverinsufficiëntie is verstoord, wat resulteert in een vergrote AUC. Omeprazol vertoont geen neiging om te accumuleren bij eenmaal daagse toedieningen.

#### *Nierinsufficiëntie*

De farmacokinetiek van omeprazol, alsook de systemische biobeschikbaarheid en de eliminatiesnelheid zijn onveranderd bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Ouderen*

De metabolismesnelheid van omeprazol is ietwat gereduceerd bij ouderen (75 tot 79 jaar oud).

#### *Pediatrische patiënten*

Tijdens de behandeling met de aanbevolen doses bij kinderen vanaf 1 jaar werden vergelijkbare plasmaconcentraties verkregen als bij volwassenen. Bij kinderen jonger dan 6 maanden is de omeprazolklaring van laag vanwege het lage vermogen om omeprazol te metaboliseren.

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

Gastrische ECL-celhyperplasie en carcinoïden zijn waargenomen in levenslange studies bij ratten behandeld met omeprazol. Deze veranderingen zijn het resultaat van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurinhibitie.

Er werden gelijkaardige bevindingen gedaan na behandeling met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers en na partiële fundectomie. Deze veranderingen zijn dus niet het directe effect van een individuele werkzame stof.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Capsule inhoud

Hypromellose

Talk

Titaandioxide (E171)

Dinatriumfosfaatdihydraat (E-339 ii)

Methacrylzuur ethylacrylaat copolymeer (1:1)\*

Triethylcitraat

Suikersferen

#### Capsulewand

Gelatine

Titaandioxide (E171)

#### Zwarte inkt

Zwart ijzeroxide (E172)

Schellak

\* bevat 0,7% natriumlaurylsulfaat en 2,3% polysorbaat 80

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

HDPE fles: 4 jaar; te gebruiken binnen de 100 dagen na openen.

Blisterverpakking Alu/Alu: 30 maanden

Blisterverpakking PVC-PVDC/Alu: 2 jaar

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

HDPE fles: Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. Houd de fles zorgvuldig gesloten ter bescherming tegen vocht.

Alu/Alu blisterverpakking: Bewaren beneden 30°C.

PVC-PVDC/Alu blisterverpakking: Bewaren beneden 25°C.

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

HDPE fles met een schroefdop met een manipulatieveilige ring of inductiezegel. Flessen kunnen een droogmiddel in een zakje of een droogmiddelcapsule in de dop bevatten. Verpakkingsgrootten: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 2x50, 2x28, 90, 100 of 500 capsules.

Alu/Alu of PVC-PVDC/Alu blisterverpakkingen in een kartonnen doos met: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60 of 100 capsules.

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**

Viatrix GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Omeprazol Viatrix 10 mg maagsapresistente capsules, hard: BE233107 (blisterverpakking Alu/Alu)

Omeprazol Viatrix 10 mg maagsapresistente capsules, hard: BE496035 (blisterverpakking PVC-PVDC/Alu)

Omeprazol Viatrix 10 mg maagsapresistente capsules, hard: BE233116 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3/07/2001

Samenvatting van de productkenmerken

Datum van laatste verlenging: 04/03/2009

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

01/2024

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2024