

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Omeprazol Teva 10 mg maagsapresistente capsules, hard  
Omeprazol Teva 20 mg maagsapresistente capsules, hard  
Omeprazol Teva 40 mg maagsapresistente capsules, hard

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 10 mg omeprazol.  
Elke capsule bevat 20 mg omeprazol.  
Elke capsule bevat 40 mg omeprazol.

### Hulpstof met bekend effect:

Elke 10 mg capsule bevat 40 mg sacharose.  
Elke 20 mg capsule bevat 80 mg sacharose.  
Elke 40 mg capsule bevat 160 mg sacharose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Maagsapresistente capsule, hard.

Omeprazol Teva 10 mg maagsapresistente capsules, hard:  
Elke capsule heeft een oranje lichaam en een rode kap. De capsule draagt de markering 'O' op de kap en het getal '10' op het lichaam met witte inkt. De capsule bevat witte tot gebroken witte microkorrels.

Omeprazol Teva 20 mg maagsapresistente capsules, hard:  
Elke capsule heeft een oranje lichaam en blauwe kap. De capsule draagt de markering 'O' op de kap en het getal '20' op het lichaam met witte inkt. De capsule bevat witte tot gebroken witte microkorrels.

Omeprazol Teva 40 mg maagsapresistente capsules, hard:  
Elke capsule heeft een oranje lichaam en blauwe kap. De capsule draagt de markering 'O' op de kap en het getal '40' op het lichaam met witte inkt. De capsule bevat witte tot gebroken witte microkorrels.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Omeprazol Teva capsules zijn geïndiceerd voor:

#### Volwassenen

- Behandeling van ulcus duodeni
- Preventie van terugval van ulcus duodeni

- Behandeling van gastrische ulcera
- Preventie van terugval van gastrische ulcera
- In combinatie met geschikte antibiotica, eradicatie van *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) bij ulcus pepticum
- Behandeling van ulcus pepticum en duodeni als gevolg van NSAID
- Preventie van ulcus pepticum en duodeni als gevolg van NSAID bij risicopatiënten
- Behandeling van refluxoesofagitis
- Langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis
- Behandeling van symptomatische gastro-oesofageale reflux
- Behandeling van Zollinger-Ellisonyndroom.

#### Pediatriisch gebruik

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

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

*Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar*

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

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

### Dosering

#### Volwassenen

##### *Behandeling van ulcus 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. Voor patiënten die na een eerste kuur nog niet helemaal genezen zijn, voltrekt de genezing zich meestal tijdens een verlenging van de behandeling met twee weken. Bij patiënten met slechte responderende ulcus duodeni is 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en de genezing voltrekt zich gewoonlijk binnen vier weken.

##### *Preventie van terugval van ulcus duodeni*

Voor de preventie van terugval van ulcus duodeni bij patiënten die negatief zijn voor *H. pylori* of wanneer de 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. Als de therapie faalt, kan de dosis verhoogd worden tot 40 mg.

##### *Behandeling van gastrische ulcera*

De aanbevolen dosering is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Voor patiënten die na een eerste kuur nog niet helemaal genezen zijn, voltrekt de genezing zich meestal tijdens een verlenging van de behandeling met vier weken. Bij patiënten met slechte responderende gastrische ulcus is 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en de genezing voltrekt zich gewoonlijk binnen acht weken.

##### *Preventie van terugval van gastrische ulcera*

Voor de preventie van recidieven bij patiënten met een slecht reagerende maagulcus is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 40 mg omeprazol eenmaal daags.

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

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

- Omeprazol 20 mg + clarithromycine 500 mg + amoxicilline 1.000 mg, elk tweemaal daags gedurende één week, of
- Omeprazol 20 mg + clarithromycine 250 mg (of ook 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 drie keer per dag gedurende één week.

In elk behandelingsschema mag de therapie herhaald worden als de patiënt nog steeds positief is voor *H. pylori*.

#### *Behandeling van ulcus pepticum en duodeni als gevolg van NSAID*

Voor de behandeling van gastrische ulcus als gevolg van NSAID is de aanbevolen dosis 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Voor patiënten die na een eerste kuur nog niet helemaal genezen zijn, voltrekt de genezing zich meestal tijdens een verlenging van de behandeling met vier weken.

#### *Preventie van ulcus pepticum en duodeni als gevolg van NSAID bij risicopatiënten*

Voor de preventie van gastrische ulcus of ulcus duodeni als gevolg van NSAID bij risicopatiënten (leeftijd > 60, eerdere voorgeschiedenis van ulcus pepticum en duodeni, eerdere voorgeschiedenis van bloeding in het bovenste spijsverteringskanaal) is de aanbevolen startdoserings 20 mg omeprazol eenmaal daags.

#### *Behandeling van refluxoesofagitis*

De aanbevolen dosering is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Bij de meeste patiënten voltrekt de genezing zich binnen vier weken. Voor patiënten die na een eerste kuur nog niet helemaal genezen zijn, voltrekt de genezing zich meestal tijdens een verlenging van de behandeling met vier weken. Bij patiënten met ernstige oesofagitis is 40 mg omeprazol eenmaal daags aanbevolen en de genezing voltrekt zich gewoonlijk binnen acht weken.

#### *Langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis*

Voor de langdurige behandeling van patiënten met genezen refluxoesofagitis is de aanbevolen dosis 10 mg omeprazol eenmaal daags. Zo nodig kan de dosis verhoogd worden tot 20-40 mg omeprazol eenmaal daags.

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

De aanbevolen dosering is 20 mg omeprazol eenmaal daags. Patiënten kunnen goed reageren op 10 mg per dag, en daarom moet een individuele dosisaanpassing overwogen worden. Als de symptomen niet onder controle zijn na vier weken behandeling met 20 mg omeprazol per dag, is verder onderzoek aanbevolen.

#### *Behandeling van Zollinger-Ellisonsyndroom*

Bij patiënten met Zollinger-Ellisonsyndroom moet de dosis individueel aangepast worden en de behandeling zo lang volgehouden als klinisch geïndiceerd. De aanbevolen begindosis is 60 mg per dag. Alle patiënten met ernstige aandoening en onvoldoende respons op andere therapieën bereiken een doeltreffende controle en meer dan 90% van de patiënten behielden deze bij 20-120 mg omeprazol per dag. Bij doseringen boven 80 mg omeprazol per dag moet de dosis in twee keer worden ingenomen.

*Pediatrische patiënten:*

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

*Behandeling van refluxoesofagitis*

*Symptomatische behandeling van zuurbranden en zuuroprispingen bij gastro-oesofageale refluxaandoening.*

De doseringsaanbevelingen zijn als volgt:

<b>Leeftijd</b>	<b>Gewicht</b>	<b>Dosering</b>
$\geq 1$ jaar	10-20 kg	10 mg eenmaal daags. De dosis kan zo nodig verhoogd worden tot 20 mg eenmaal daags.
$\geq 2$ jaar	> 20 kg	20 mg eenmaal per dag. De dosis kan zo nodig verhoogd worden tot 40 mg eenmaal daags.

*Refluxoesofagitis:* De behandelingsduur is 4-8 weken.

*Symptomatische behandeling van zuurbranden en zuuroprispingen bij gastro-oesofageale refluxaandoening:* De behandelingsduur is 2-4 weken. Als de symptomen niet onder controle zijn na 2-4 weken, moet de patiënt verder onderzocht worden.

Kinderen en adolescenten ouder dan 4 jaar

*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 doseringsaanbevelingen zijn als volgt:

<b>Gewicht</b>	<b>Dosering</b>
15-30 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 10 mg, amoxicilline 25 mg/kg lichaamsgewicht en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden allemaal samen twee keer per dag toegediend gedurende één week
31-40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 750 mg/kg en clarithromycine 7,5 mg/kg lichaamsgewicht worden allemaal samen twee keer per dag toegediend gedurende één week.
>40 kg	Combinatie met twee antibiotica: omeprazol 20 mg, amoxicilline 1 g en clarithromycine 500 mg worden allemaal samen twee keer per dag

toegediend gedurende één week

### Speciale populaties

#### *Verstoorde nierfunctie:*

De dosis hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met een verstoorde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Verstoorde leverfunctie:*

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

#### *Ouderen:*

Het is niet nodig de dosis aan te passen bij ouderen (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

Het is raadzaam om Omeprazol Teva capsules 's morgens in te nemen, en heel door te slikken met een half glas water. De capsules mogen niet gekauwd of geplet worden.

#### *Voor patiënten met slikmoeilijkheden en voor kinderen die kunnen drinken of halfvast voedsel kunnen doorslikken:*

Patiënten kunnen de capsule openen en de inhoud doorslikken met een half glas water of na de inhoud met licht zuur vocht gemengd te hebben bv. vruchtensap of appelmoes, of in water zonder koolzuurgas. De patiënten moeten de raad krijgen om het mengsel meteen op te drinken (of binnen 30 minuten) en altijd vlak vóór het drinken nog eens te roeren en na de inname nog eens een half glas water te drinken.

Ze kunnen de capsule ook leegzuigen en de korrels met een half glas water doorslikken. Op de filmomhulde korrels mag niet gekauwd worden.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Omeprazol mag net als andere protonenpompremmers (PPI's) niet samen met nelfinavir gebruikt worden (zie rubriek 4.5).

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Als er alarmerende symptomen zijn (bv. aanzienlijk onbedoeld gewichtsverlies, recurrent braken, slikstoornissen, bloedbraken of melaena) en wanneer een maagulcus vermoed wordt of bevestigd is, moet maligniteit uitgesloten worden, omdat de behandeling de symptomen kan verergeren en de diagnose kan vertragen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonenpompremmers is niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir met een protonenpompremmer onvermijdelijk geacht wordt, is nauwlettende klinische opvolging (bv. virale belasting) aanbevolen samen met een verhoging van de atazanavirdosis tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosis van 20 mg omeprazol mag niet overschreden worden.

Omeprazol kan zoals alle zuurblokkerende geneesmiddelen de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) door hypo- of achlorhydrie verminderen. Hiermee moet rekening gehouden worden bij patiënten met verminderde lichaamsvoorraden of risicofactoren voor verminderde absorptie van vitamine B12 bij langdurige behandeling.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het instellen en het beëindigen van de behandeling met omeprazol moet rekening gehouden worden met de mogelijke interacties met geneesmiddelen gemetaboliseerd door CYP2C19. Een interactie tussen clopidogrel en omeprazol werd waargenomen (zie rubriek 4.5). De klinische relevantie van deze interactie is onzeker. Als voorzorg moet gelijktijdig gebruik van omeprazol en clopidogrel ontmoedigd worden.

Ernstige hypomagnesiëmie werd gemeld bij patiënten behandeld met protonenpompremmers (PPI's) zoals omeprazol gedurende ten minste drie maanden en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige tekenen van hypomagnesiëmie zoals vermoeidheid, tetanie, delier, stuipaanvallen, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden, maar door hun sluipende begin kunnen ze over het hoofd gezien worden. Bij de meeste getroffen patiënten verbetert de hypomagnesiëmie na magnesiumsuppletie en stopzetting van de PPI.

Voor patiënten die naar verwachting langdurig behandeld moeten worden met PPI's of die deze samen innemen met digoxine of geneesmiddelen die hypomagnesiëmie kunnen veroorzaken (bv. diuretica), moeten zorgverstrekkers overwegen om de magnesiumspiegel te meten voordat ze beginnen met de PPI-behandeling en daarna nog geregeld tijdens de behandeling.

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

Protonenpompremmers, vooral als ze langdurig (>1 jaar) en bij hoge doses gebruikt worden, kunnen het risico op fractures van de heup, pols en de ruggengraat enigszins verhogen, vooral bij bejaarden of in aanwezigheid van andere erkende risicofactoren. Observatieel onderzoek wijst erop dat protonenpompremmers het totale risico op breuken met 10–40% kunnen verhogen. Deze toename kan deels te wijten zijn aan andere risicofactoren. Risicopatiënten voor osteoporose moeten verzorgd worden volgens de huidige klinische richtlijnen en ze moeten voldoende vitamine D en calcium innemen.

#### 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 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 toegenomen CgA-niveau kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren. Om deze wisselwerking te vermijden, moet de behandeling met omeprazol minstens 5 dagen vóór de CgA-meting onderbroken worden (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.

Sommige kinderen met chronische ziekten kunnen een langdurige behandeling vereisen, hoewel dit niet is aanbevolen.

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

Net als bij alle langdurige behandelingen, vooral wanneer de behandelingsperiode langer duurt dan 1 jaar, moeten de patiënten onder regelmatig toezicht worden gehouden.

#### *Sacharose*

Omeprazol Teva bevat sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase-insufficiëntie mogen dit geneesmiddel dan ook niet innemen.

#### *Natrium*

Dit middel 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**

#### Effecten van omeprazol op de farmacokinetiek van andere werkzame bestanddelen

##### Werkzame bestanddelen met een pH-afhankelijke absorptie

Door de lagere maagzuurte tijdens de behandeling met omeprazol kan de absorptie van werkzame bestanddelen met een pH-afhankelijke absorptie versterken of verzwakken.

##### *Nelfinavir, atazanavir*

De plasmaconcentraties van nelfinavir en atazanavir zijn lager bij gelijktijdige toediening met omeprazol.

Gelijktijdige toediening van omeprazol met nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) heeft de gemiddelde blootstelling aan nelfinavir verminderd met ca. 40% en de gemiddelde blootstelling van de farmacologisch actieve metaboliet M8 met ca. 75–90%. De interactie kan ook inhibitie door CYP2C19 omvatten.

Gelijktijdige toediening van omeprazol met atazanavir is niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal daags) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers leidde tot een daling met 75% van de blootstelling aan atazanavir. Een verhoging van de atazanavirdosis tot 400 mg kon de weerslag van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet compenseren. De gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal per dag) met atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers veroorzaakte een daling met

ongeveer 30% in de blootstelling aan atazanavir vergeleken met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal per dag.

#### *Digoxine*

Gelijktijdige behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine aan gezonde proefpersonen heeft de biobeschikbaarheid van digoxine verhoogd met 10%. Digoxinetoxiciteit werd in zeldzame gevallen gemeld. Voorzichtigheid is echter geboden als omeprazol met hoge doses wordt toegediend aan bejaarde patiënten. Nauwlettender therapeutisch toezicht is dan vereist op digoxine.

#### *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 bestanddelen*

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

#### *Werkzame bestanddelen gemetaboliseerd door CYP2C19*

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het voornaamste enzym dat omeprazol afbreekt. Daardoor kan het metabolisme van gelijktijdige ingenomen werkzame bestanddelen die ook afgebroken worden door CYP2C19 verzwakken en zo de systemische blootstelling aan deze stoffen toenemen. Voorbeelden van zulke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

#### *Cilostazol*

Omeprazol, toegediend met doses van 40 mg aan gezonde patiënten in een gekruist onderzoek, verhoogde de  $C_{max}$  en vergrootte de AUC voor cilostazol met respectievelijk 18% en 26%, en één van de actieve metabolieten met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Fenytoïne*

Opvolging van de fenytoïneplasmaconcentratie is aanbevolen tijdens de eerste twee weken na aanvang van de behandeling met omeprazol en als de fenytoïnedosis wordt aangepast, moet deze na het beëindigen van de behandeling met omeprazol opnieuw gecontroleerd en aangepast worden.

#### Onbekend mechanisme

#### *Saquinavir*

Gelijktijdige toediening van omeprazol met saquinavir/ritonavir heeft de plasmaconcentraties verhoogd met ongeveer 70% voor saquinavir, geassocieerd met een goede verdraagbaarheid bij met hiv geïnfecteerde patiënten.



### *Tacrolimus*

Er werd gemeld dat gelijktijdige toediening van omeprazol de serumconcentratie van tacrolimus verhoogde. De tacrolimusconcentratie en de nierfunctie (creatinineklaring) moeten vaker gecontroleerd worden, en de dosering van tacrolimus moet aangepast worden zoals nodig.

### *Methotrexaat*

Bij gelijktijdig gebruik met protonpompremmers is bij enkele patiënten toename van methotrexaatspiegels gemeld. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan een tijdelijk staken van omeprazol overwogen worden.

## Effecten van andere werkzame stoffen op de farmacokinetiek van omeprazol

### Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4

Aangezien omeprazol afgebroken wordt door CYP2C19 en CYP3A4, kunnen werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals clarithromycine en voriconazol) leiden tot hogere omeprazolserumconcentraties door het metabolisme van omeprazol te vertragen. Bij gelijktijdige behandeling met voriconazol werd de blootstelling aan omeprazol meer dan verdubbeld. Aangezien hoge doses omeprazol goed verdragen werden, hoeft de omeprazoldosis over het algemeen niet te worden aangepast. Een dosisaanpassing moet echter overwogen worden bij patiënten met ernstig leverfalen, degene die een hoge dosis krijgen, en bij langdurige behandeling.

### Inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4

De werkzame stoffen waarvan bekend is dat ze CYP2C19 of CYP3A4 of allebei induceren (zoals rifampicine en Sint-Janskruid) kunnen de serumconcentratie van omeprazol verlagen door het metabolisme ervan te versnellen.

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

### Zwangerschap

Resultaten van drie prospectieve epidemiologische onderzoeken (meer dan 1000 blootgestelde gevallen) wijzen er niet op dat er bijwerkingen zijn van omeprazol op de zwangerschap of op de gezondheid van de foetus/pasgeborene. Omeprazol mag gebruikt worden tijdens de zwangerschap.

### Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar heeft waarschijnlijk geen invloed 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**

Er wordt niet verwacht dat omeprazol het vermogen om een auto te besturen of machines te gebruiken kan beïnvloeden. Bijwerkingen zoals duizeligheid en visusstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Patiënten die deze effecten gewaarworden, mogen geen voertuigen besturen of machines bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

Ernstige huidreacties (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 werden waargenomen of vermoed in het klinische onderzoeksprogramma voor omeprazol en na het in de handel brengen. Er werd geen dosisafhankelijkheid gevonden. De bijwerkingen hieronder zijn geclassificeerd naar de frequentie en systeem/orgaanklassen (SOC). De frequentie categorieën zijn gedefinieerd naar de volgende conventie: 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)

Systeem- of orgaanklasse/ frequentie	Bijwerking
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombocytopenie
Zeer zelden:	Agranulocytose, pancytopenie
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	
Zelden:	Overgevoeligheidsreacties bv. koorts, angio-oedeem en anafylactische reactie/shock
<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Zelden:	Hyponatriëmie
Niet bekend:	Hypomagnesiëmie (zie rubriek 4.4); ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalciëmie. Hypomagnesiëmie kan ook met een hypokaliëmie geassocieerd worden.
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Rusteloosheid, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressie, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, slaperigheid
Zelden:	Smaakstoornissen
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Troebel zicht
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Vertigo
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden:	Bronchospasme
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Buikpijn, 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:	Toename in leverenzymconcentraties
Zelden:	Hepatitis met of zonder geelzucht
Zeer zelden:	Leverfalen, encefalopathie bij patiënten met bestaande leveraandoening
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms:	Dermatitis, jeuk, huiduitslag, netelroos
Zelden:	Alopecia, lichtgevoeligheid, gegeneraliseerd pustuleus exantheem acuut (AGEP), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)
Zeer zelden:	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonsyndroom, toxische epidermale necrolyse (TEN)
Niet bekend:	Subacute cutane lupus erythematosus (zie rubriek 4.4).
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	
Soms:	Fractuur van heup, pols en ruggengraat (zie rubriek 4.4)
Zelden:	Gewrichtspijn, myalgie
Zeer zelden:	Spierzwakte
<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:	Versterkt transpireren

#### 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 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 het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - Postbus 97, 1000 BRUSSEL Madou - Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) - e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be).

## **4.9 Overdosering**

Er is slechts beperkte informatie over de effecten van overdosering van omeprazol bij mensen. In de literatuur werden doses tot 560 mg beschreven, en er werd een aantal meldingen ontvangen van eenmalige doses tot 2.400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Misselijkheid, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn werden gemeld. Ook apathie, depressie en verwardheid werden in alleenstaande gevallen beschreven.

De beschreven symptomen gingen over en er werden geen ernstige gevolgen gemeld. De eliminatiesnelheid veranderde (kinetiek van de eerste orde) bij hogere doses. De eventuele behandeling is symptomatisch.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor zuurgerelateerde ziekten, protonenpompremmers. ATC-code: A02B C01.

#### Werkingsmechanisme

Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren, vermindert de uitscheiding van maagzuur door een zeer gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuurpomp in de pariëtale cellen. Het werkt snel en produceert een controle door een omkeerbare remming van de maagzuuruitscheiding bij een eenmaaldaagse toediening.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet tot de actieve vorm in de zeer zure omgeving van de intracellulaire canaliculi binnen de pariëtale cel, waar dit het enzym H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase - de zuurpomp - inhibeert. Dit effect op de laatste stap in het vormingsproces van maagzuur is dosisafhankelijk en levert een zeer doeltreffende inhibitie van zowel de basale zuuruitscheiding en de gestimuleerde zuuruitscheiding, ongeacht de stimulus.

#### Farmacodynamische effecten

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

#### *Effect op maagzuuruitscheiding*

Orale toediening met omeprazol eenmaal daags biedt een snelle en doeltreffende inhibitie van de maagzuurafscheiding 's nachts en overdag. Het maximale effect wordt bereikt binnen 4 dagen behandeling. Met omeprazol 20 mg wordt dan een gemiddelde verlaging van de maagzuurgraad over 24 uur met ten minste 80% behouden bij patiënten met een ulcus duodeni, met een gemiddelde verlaging in de zuurproductiepiek na stimulatie met pentagastrine van ongeveer 70% 24 uur na toediening van de dosis.

Orale toediening van omeprazol 20 mg onderhoudt een pH in de maag  $\geq 3$  voor een gemiddelde duur van 17 uur over een periode van 24 uur bij patiënten met een ulcus duodeni.

Als gevolg van de verminderde zuurafscheiding en zuurgraad in de maag, vermindert en normaliseert omeprazol op dosisafhankelijke wijze de blootstelling aan zuren van de slokdarm bij patiënten met gastro-oesofageale refluxziekte.

De remming van de zuurproductie is gecorreleerd met het oppervlak onder de plasmaconcentratie-tijdcurve (AUC) van omeprazol en niet met de werkelijke plasmaconcentratie op een bepaald tijdstip.

Er werd geen tachyfylaxis waargenomen tijdens de behandeling met omeprazol.

#### *Effect op H. pylori*

*H. pylori* is geassocieerd met aandoeningen door ulcus pepticum, inclusief ulcus duodenum en maagulcus. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van gastritis. *H. pylori* samen met maagzuur zijn belangrijke factoren in de ontwikkeling van ulcus pepticum. *H. pylori* is een belangrijke factor in de ontwikkeling van atropische gastritis die gepaard gaat met een hoger risico op maagkanker.

Eradicatie van *H. pylori* met omeprazol en antimicrobiële middelen is gecorreleerd met hoge genezingspercentages en langdurige remissie van ulcus pepticum.

Bitherapieën bleken in tests minder doeltreffend dan tripeltherapieën te zijn. Ze kunnen echter overwogen worden in gevallen waar bekende overgevoeligheid het gebruik van tripeltherapieën uitsluit.

#### *Andere effecten die verband houden met de remming van de zuurproductie*

Tijdens langdurige behandelingen werden kliercysten in de maag met een iets hogere frequentie gemeld. Deze veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de sterke remming van de zuurproductie. Ze zijn goedaardig en lijken omkeerbaar.

Een lagere zuurgraad in de maag door alle redenen – inclusief protonenpompremmers – verhoogt het aantal bacteriën dat normaal aanwezig is in het maagdarmkanaal. Behandeling met zuurverlagende geneesmiddelen kan leiden tot licht verhoogd risico op gastro-intestinale infecties, zoals door *Salmonella* en *Campylobacter* en, bij ziekenhuispatiënten, mogelijk ook *Clostridium difficile*.

Tijdens behandeling met maagzuurremmende middelen stijgt de serumgastrinespiegel als reactie op de verminderde zuursecretie. Verder neemt het CgA toe als gevolg van de verminderde hoeveelheid zuur in de maag. Het verhoogde CgA gehalte kan interfereren met onderzoeken naar neuro-endocriene tumoren.

Beschikbare aanwijzingen in de literatuur raden aan dat het gebruik van protonpompremmers 5 dagen tot 2 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.

Er is bij sommige patiënten (kinderen en volwassenen) tijdens langdurige behandeling met omeprazol een toename van het aantal ECL cellen waargenomen, mogelijk gerelateerd aan de verhoogde serumgastrinespiegel. De bevindingen worden beschouwd van geen klinische betekenis te zijn.

#### Pediatrische patiënten

In een niet-gecontroleerd onderzoek bij kinderen (1 tot 16 jaar) met ernstige refluxoesofagitis, verbeterde omeprazol bij doses van 0,7 tot 1,4 mg/kg de ernst van oesofagitis bij 90 % van de gevallen en verminderde het significant de refluxsymptomen. In een enkelblind onderzoek werden kinderen van 0-24 maanden met klinisch vastgestelde refluxoesofagitis behandeld met 0,5, 1,0 of 1,5 mg omeprazol/kg. De frequentie van braak-/regurgitatie-episodes verminderde met 50 % na 8 weken behandeling, ongeacht de dosis.

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

Een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch onderzoek (Héliot-onderzoek) heeft de conclusie opgeleverd dat omeprazol in combinatie met twee antibiotica (amoxicilline en clarithromycine), veilig en doeltreffend was voor de behandeling van infectie met *H. pylori* bij kinderen vanaf 4 jaar

met gastritis: eradicatiepercentage van *H. pylori*: 74,2% (23/31 patiënten) met omeprazol + amoxicilline + clarithromycine t.o.v. 9,4% (3/32 patiënten) met amoxicilline + clarithromycine. Er waren echter geen aanwijzingen voor een klinisch voordeel wat de dyspeptische symptomen betreft. Dit onderzoek verschaftte geen enkele informatie voor kinderen jonger dan 4 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Omeprazol en omeprazol magnesium zijn zuurlabiel en worden daarom oraal toegediend als maagsapresistent omhuld granulaat in capsules of tabletten. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd, met piekplasmaconcentraties ongeveer 1-2 uur na de inname. Omeprazol wordt in de dunne darm geabsorbeerd en de absorptie is gewoonlijk volledig binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biobeschikbaarheid. De biobeschikbaarheid van een eenmalige orale dosis omeprazol is ongeveer 40 %. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening stijgt de biobeschikbaarheid tot ongeveer 60%.

### Distributie

Het schijnbare distributievolume bij gezonde proefpersonen is ongeveer 0,3 l/kg lichaamsgewicht. Omeprazol bindt voor 97% aan plasmaproteïnen.

### Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig omgezet door het cytochroom P450-complex (CYP). Dit metabolisme is grotendeels afhankelijk van het polymorfisme in CYP2C19, verantwoordelijk voor de vorming van hydroxyomeprazol, de voornaamste metaboliet in het plasma. De rest is afhankelijk van een andere specifieke isovorm, CYP3A4, verantwoordelijk voor de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19, is er een mogelijkheid voor competitieve inhibitie en metabolische geneesmiddelinteracties met andere substraten van CYP2C19. Vanwege de lage affiniteit voor CYP3A4 heeft omeprazol echter geen vermogen om het metabolisme van andere substraten van CYP3A4 te remmen. Bovendien heeft omeprazol geen remmend effect op de voornaamste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de Kaukasische populatie en 15-20% van de Aziatische populaties hebben geen functioneel CYP2C19-enzym: dit zijn slechte metaboliseerders. Bij dergelijke personen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk voornamelijk gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde eenmaaldaagse toediening van 20 mg omeprazol was de gemiddelde AUC 5 tot 10 keer groter bij slechte metaboliseerders dan bij patiënten met een functioneel CYP2C19 enzym (uitgebreide 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 gewoonlijk korter dan één uur, zowel na eenmalige als na herhaalde eenmaaldaagse orale toediening. Omeprazol wordt tussen de doses volledig geëlimineerd uit het plasma en vertoont geen neiging tot stapeling bij eenmaaldaagse toediening. Zowat 80% van een orale dosis van omeprazol wordt in de vorm van metabolieten uitgescheiden in de urine, de rest in de feces, voornamelijk via de gal.

### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van omeprazol stijgt met herhaalde toediening. Deze toename is dosisafhankelijk en leidt tot een lineaire verhouding tussen de dosis en de AUC na herhaalde toediening. Deze afhankelijkheid van tijd en dosis is te wijten aan een verlaging van het first-pass metabolisme en de

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

Geen enkele metaboliet bleek een effect te hebben op de maagzuuruitscheiding.

### Speciale populaties

#### *Verstoorde leverfunctie*

Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met een leverdysfunctie is verstoord, wat leidt tot een grotere AUC. Omeprazol heeft geen neiging tot stapeling vertoond bij eenmaaldaagse toediening.

#### *Verstoorde nierfunctie*

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

#### *Ouderen*

Het metabolisme van omeprazol is ietwat vertraagd bij ouderen (75-79 jaar).

#### *Pediatrische populatie*

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 klaring van omeprazol laag vanwege het lage vermogen om omeprazol te metaboliseren.

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

Hyperplasie van ECL-cellen in de maag en carcinoïden werden waargenomen in levenslang onderzoek bij ratten behandeld met omeprazol. Deze veranderingen zijn het resultaat van aanhoudende hypergastrinemie als gevolg van zuurinhibitie. Er waren vergelijkbare bevindingen na de behandeling met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonenpompremmers en na partiële fundectomie. Deze veranderingen zijn dus geen rechtstreeks effect van een individueel werkzaam bestanddeel.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule

Suikergranulaat (sacharose en maïszetmeel)

Natriumzetmeelglycolaat

Natriumlaurylsulfaat

Povidon K 30

Trinatriumfosfaat dodecahydraat

Hypromellose

Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer (1:1)

Triëthylcitraat

Natriumhydroxide

Titaandioxide (E171)

Talk

#### Capsule - Kap

IJzeroxidrood (E172) [alleen 10 mg]

Erythrosine (E127)

Indigokarmijn (E132) [alleen 20 & 40mg]  
Titaandioxide (E171)  
Water  
Gelatine

Capsule - Lichaam  
Quinoline geel (E104)  
Erythrosine (E127)  
Titaandioxide (E171)  
Water  
Gelatine

Drukinkt  
Schellak  
Povidon  
Propyleenglycol  
Natriumhydroxide  
Titaandioxide (E171)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

## **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

Tablettencontainers:  
Houdbaarheid na het openen: 90 dagen

Enkel voor 20 mg capsules in 250 ml-verpakking:  
De houdbaarheid na de eerste keer openen is 6 maanden.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

Tablettencontainers:  
Bewaren beneden 30°C. De tablettencontainer zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

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

Omeprazol Teva capsules worden geleverd in witte HDPE-tablettencontainers met verzegelde kindveilige witte PP-schroefdop met een integraal droogmiddel. Verpakkingen met 5, 7, 14, 15, 20, 21, 28, 30, 42, 50, 56 (2x28), 60 (2x30), 84 (2x42), 90, 90 (3x30), 98 (7x14), 100 (2x50), 250 (5x50) of 500 (10x50) capsules.  
Voor 20 mg: 250 capsules.



Omeprazol Teva capsules worden geleverd in OPA/Al/PVC//Al-blisterverpakkingen. Verpakkingen met 5, 7, 14, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 35, 42, 50, 50x1 ziekenhuisverpakking: 56, 60, 98, of 100 capsules

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

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

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET OP DE MARKT BRENGEN**

Teva Pharma Belgium N.V.  
Laarstraat 16  
B-2610 Wilrijk

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

10 mg:

Blisterverpakking: BE427892

Tablettencontainer: BE427901

20 mg:

Blisterverpakking: BE427917

Tablettencontainer: BE427926

40 mg:

Blisterverpakking: BE427935

Tablettencontainer: BE427944

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25.09.2012

Datum van verlenging van de vergunning: 16/03/2018

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

Datum van herziening van de tekst: 12/2023.

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2023.