

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Acidcare 10 mg harde maagsapresistente capsules

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde maagsapresistente capsule bevat 10 mg omeprazol.

#### Hulpstof met bekend effect:

Elke harde maagsapresistente capsule bevat tot 19,9 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Harde maagsapresistente capsule.

Harde gelatinecapsules met lichtbruine dop en lichtbruin lichaam, bevattende gebroken wit tot lichtbruin granulaat.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Acidcare 10 mg is geïndiceerd voor de behandeling van refluxsymptomen (bijv. zuurbranden, zure oprispingen) bij volwassenen.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

##### Dosering bij volwassenen

De aanbevolen dosis is 20 mg eenmaal per dag gedurende 14 dagen.

Het kan nodig zijn om de capsules 2-3 dagen na elkaar in te nemen om een verbetering van de symptomen te verkrijgen.

Bij de meeste patiënten verdwijnt het zuurbranden volledig binnen 7 dagen. Zodra de symptomen volledig zijn genezen, moet de behandeling worden stopgezet.

##### Speciale populaties

##### *Verminderde nierfunctie*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie (zie rubriek 5.2).

#### *Verminderde leverfunctie*

Patiënten met een verminderde leverfunctie moeten advies krijgen van een arts voordat ze Acidcare 10 mg innemen (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen*

Een aanpassing van de dosering is niet vereist bij ouderen (zie rubriek 5.2).

#### *Pediatrische patiënten*

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

#### Wijze van toediening

Het wordt aanbevolen Acidcare 10 mg 's morgens in te nemen en ze in hun geheel in te slikken met een half glas water. De capsules mogen niet worden gekauwd of geplet.

#### *Voor patiënten met slikmoeilijkheden*

Patiënten mogen de capsule openen en de inhoud inslikken met een half glas water of na vermenging van de inhoud met een licht zure vloeistof, bijv. fruitsap of appelmoes, of in niet-koolzuurhoudend water. De patiënten moeten weten dat de dispersie meteen moet worden ingenomen (of binnen 30 minuten), dat ze steeds net voor het uitdrinken moet worden geroerd en dat ze moet worden doorgespoeld met een half glas water.

Ook kunnen de patiënten de capsule opzuigen en de bolletjes inslikken met een half glas water. De enterisch gecoate bolletjes mogen niet worden gekauwd.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

Net zoals andere protonpompremmers mag omeprazol niet tegelijk met nelfinavir worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

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

In geval van alarmsymptomen (bv. significante, onopzettelijke vermagering, herhaald braken, dysfagie, hematemesis of melena) en als er een maagulcus wordt vermoed of aanwezig is, moet kanker worden uitgesloten omdat de behandeling de symptomen kan verlichten en de diagnose kan uitstellen.

Gelijktijdige toediening van atazanavir met protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5). Als de combinatie van atazanavir en een protonpompremmer niet kan worden vermeden, wordt een nauwgezette klinische monitoring (bv. virusbelasting) aanbevolen in combinatie met een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg met 100 mg ritonavir; de dosering van omeprazol mag niet hoger zijn dan 20 mg.

Zoals alle zuursecretieremmers kan omeprazol de absorptie van vitamine B12 (cyanocobalamine) verminderen als gevolg van hypo- of achloorhydrie. Bij een langetermijnbehandeling moet daar rekening mee worden gehouden bij patiënten met verminderde lichaamsreserves of risicofactoren van een geringere vitamine B12-absorptie.

Omeprazol is een CYP2C19-remmer. Bij het starten of beëindigen van een behandeling met omeprazol moet rekening worden gehouden met het potentieel voor interacties met geneesmiddelen die worden gemetaboliseerd via CYP2C19. Een interactie is waargenomen tussen clopidogrel en omeprazol (zie

rubriek 4.5). De klinische relevantie van die interactie is onzeker. Veiligheidshalve moet concomitant gebruik van omeprazol en clopidogrel worden ontraden.

#### *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.

#### *Hypomagnesiëmie*

Ernstige hypomagnesiëmie is gemeld bij patiënten die werden behandeld met protonpompremmers (PPI's) zoals omeprazol gedurende ten minste 3 maanden, en in de meeste gevallen gedurende een jaar. Ernstige uitingen van hypomagnesiëmie, zoals vermoeidheid, tetanie, delirium, convulsies, duizeligheid en ventriculaire aritmie, kunnen optreden. Deze symptomen kunnen echter ongemerkt beginnen en over het hoofd worden gezien. Bij de meeste getroffen patiënten verbeterde de hypomagnesiëmie na aanvulling van magnesium en het staken van de PPI.

Bij patiënten die naar verwachting langdurig behandeld zullen worden of die tegelijk met PPI's digoxine gebruiken of geneesmiddelen die kunnen leiden tot hypomagnesiëmie (bijvoorbeeld diuretica), dienen zorgverleners te overwegen om de magnesiumwaardes voor de start van de PPI-behandeling en periodiek tijdens de behandeling te meten.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, werden respectievelijk zeer zelden en zelden gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol.

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

#### *Subacute cutane lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpompremmers worden geassocieerd met zeer zeldzame gevallen van SCLE. Indien laesies optreden, vooral in gebieden van de huid die worden blootgesteld aan zonlicht, en indien deze laesies gepaard gaan met artralgie, dient de patiënt onmiddellijk medische hulp in te roepen en dient de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te overwegen de behandeling met Acidcare 10 mg 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 Acidcare 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.

Patiënten met over lange tijd recidiverende symptomen van indigestie of zuurbranden moeten regelmatig naar hun arts gaan. Vooral patiënten ouder dan 55 jaar die dagelijks vrij verkrijgbare (niet-receptplichtige) remedies voor indigestie of zuurbranden innemen, moeten hun apotheker of arts inlichten.

Patiënten moeten de raad krijgen om een arts te raadplegen als:

- ze vroeger een maagulcus hebben gehad of een maag-darmoperatie hebben ondergaan
- ze een continue symptomatische behandeling voor indigestie of zuurbranden innemen sinds 4 weken of langer
- ze geelzucht of een ernstige leverziekte hebben
- ze ouder zijn dan 55 jaar en nieuwe symptomen of symptomen die recentelijk veranderd zijn, vertonen.

Patiënten mogen Acidcare 10mg niet innemen als een preventief geneesmiddel.

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

*Acidcare 10 mg bevat sucrose en natrium*

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

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per harde maagsapresistente 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 stoffen

Werkzame stoffen waarvan de absorptie afhankelijk is van de pH

De verminderde maagaciditeit tijdens behandeling met omeprazol kan de absorptie van werkzame stoffen waarvan de absorptie afhangt van de pH in de maag, verhogen of verlagen.

*Nelfinavir, atazanavir*

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

Concomitante toediening van omeprazol en nelfinavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Gelijktijdige toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) verlaagde de gemiddelde blootstelling aan nelfinavir met ongeveer 40% en de gemiddelde blootstelling aan de farmacologisch actieve metaboliet M8 daalde met ongeveer 75-90%. Bij de interactie zou ook de remming van CYP2C19 kunnen meespelen.

Concomitante toediening van omeprazol en atazanavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Concomitante toediening van omeprazol (40 mg eenmaal per dag) en atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met 75%. Een verhoging van de dosering van atazanavir tot 400 mg compenseerde de invloed van omeprazol op de blootstelling aan atazanavir niet. Gelijktijdige toediening van omeprazol (20 mg eenmaal per dag) en atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg aan gezonde vrijwilligers resulteerde in een daling van de blootstelling aan atazanavir met ongeveer 30% in vergelijking met atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg eenmaal per dag.

*Digoxine*

Concomitante behandeling met omeprazol (20 mg per dag) en digoxine bij gezonde proefpersonen

verhoogde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 10%. Zelden werd digoxinetoxiciteit gemeld. Voorzichtigheid is evenwel geboden als omeprazol in hoge dosering wordt toegediend aan oudere patiënten. Dan moet worden gezorgd voor een striktere therapeutische monitoring van 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 oraal) 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%.

In zowel observationele als klinische studies werden inconsistente gegevens gemeld over de klinische implicaties van een FK/FD interactie van omeprazol voor ernstige cardiovasculaire voorvallen. Als voorzorgsmaatregel dient het gelijktijdige gebruik van omeprazol en clopidogrel te worden ontmoedigd (zie rubriek 4.4).

#### *Andere werkzame stoffen*

De absorptie van posaconazol, erlotinib, ketoconazol en itraconazol vermindert significant en de klinische doeltreffendheid kan dus afnemen. Concomitant gebruik met posaconazol en erlotinib moet worden vermeden.

#### Werkzame stoffen die worden gemetaboliseerd door CYP2C19

Omeprazol is een matige remmer van CYP2C19, het belangrijkste omeprazolmetaboliserende enzym. Het metabolisme van concomitante werkzame stoffen die ook worden gemetaboliseerd door CYP2C19, kan dan ook afnemen, waardoor de systemische blootstelling aan die stoffen toeneemt. Voorbeelden van dergelijke geneesmiddelen zijn R-warfarine en andere vitamine K-antagonisten, cilostazol, diazepam en fenytoïne.

#### *Cilostazol*

In een cross-overstudie werd omeprazol in een dosering van 40 mg toegediend aan gezonde proefpersonen. De C<sub>max</sub> van cilostazol steeg met 18% en de AUC met 26%; de C<sub>max</sub> en de AUC van een van zijn werkzame metabolieten stegen met respectievelijk 29% en 69%.

#### *Fenytoïne*

Monitoring van de plasmaconcentratie van fenytoïne wordt aanbevolen de eerste twee weken na het starten van een behandeling met omeprazol en als de dosering van fenytoïne wordt aangepast. Bij het beëindigen van de behandeling met omeprazol zijn monitoring en een verdere aanpassing van de dosering vereist.

#### Onbekend mechanisme

#### *Saquinavir*

Concomitante toediening van omeprazol en saquinavir/ritonavir resulteerde in een stijging van de plasmaconcentraties van saquinavir met ongeveer 70% met een goede tolerantie bij hiv-patiënten.

#### *Tacrolimus*

Concomitante toediening van omeprazol verhoogt de serumspiegels van tacrolimus. Een sterkere monitoring van de concentraties van tacrolimus en van de nierfunctie (creatinineklaring) is vereist en indien nodig moet de dosering van tacrolimus worden aangepast.

### *Methotrexaat*

Bij enkele patiënten is melding gemaakt van verhoogde methotrexaatspiegels bij gecombineerde behandeling met protonpompremmers. Bij toediening van methotrexaat in hoge doses kan tijdelijke onderbreking van omeprazol overwogen worden.

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

#### *Remmers van CYP2C19 en/of CYP3A4*

Aangezien omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en CYP3A4, kunnen werkzame stoffen die CYP2C19 of CYP3A4 remmen (zoals claritromycine en voriconazol) leiden tot verhoogde serumspiegels van omeprazol door een vermindering van het metabolisme van omeprazol. Concomitante toediening van voriconazol resulteerde in meer dan een verdubbeling van de blootstelling aan omeprazol. Hoge doseringen van omeprazol werden goed verdragen en daarom is een aanpassing van de dosering van omeprazol doorgaans niet vereist. Een aanpassing van de dosering moet evenwel worden overwogen bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie en als een langetermijnbehandeling geïndiceerd is.

#### *Inductoren van CYP2C19 en/of CYP3A4*

Werkzame stoffen die CYP2C19 of CYP3A4 of beide induceren (zoals rifampicine en sint-janskruid), kunnen leiden tot verminderde serumspiegels van omeprazol door het metabolisme van omeprazol te verhogen.

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

### Zwangerschap

Resultaten van drie prospectieve epidemiologische studies (meer dan 1.000 blootgestelde zwangerschappen) wijzen niet op nadelige bijwerkingen van omeprazol op de zwangerschap of de gezondheid van de foetus/het pasgeboren kind. Omeprazol mag tijdens de zwangerschap worden gebruikt.

### Borstvoeding

Omeprazol wordt uitgescheiden in de moedermelk, maar zal waarschijnlijk geen invloed hebben op het kind bij gebruik van therapeutische doseringen.

### Vruchtbaarheid

Dierstudies met het racemisch mengsel omeprazol, gegeven door middel van orale toediening, duiden niet op gevolgen voor wat betreft de vruchtbaarheid.

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

Acidcare 10 mg zal waarschijnlijk geen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te gebruiken. Bijwerkingen zoals duizeligheid en gezichtsstoornissen kunnen optreden (zie rubriek 4.8). Als dat het geval is, mogen de patiënten niet rijden en geen machines bedienen.

## **4.8 Bijwerkingen**

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentste bijwerkingen (1-10% van de patiënten) zijn hoofdpijn, buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie en nausea/braken.

Ernstige huidreacties (severe cutaneous adverse reactions, SCAR's) waaronder Stevens-Johnson syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN), geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS) en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) werden

gemeld in combinatie met de behandeling met omeprazol (zie rubriek 4.4).

Getabuleerde lijst met bijwerkingen

De volgende bijwerkingen werden vastgesteld of vermoed in het programma van klinische studies met omeprazol en de postmarketing. Geen enkele bijwerking was dosisgebonden. De onderstaande bijwerkingen worden geklasseerd volgens de frequentie en de systeemorgaanklasse (SOC). De frequentie categorieën worden gedefinieerd volgens 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).

<b>SOC/frequentie</b>	<b>Bijwerking</b>
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Zelden:	Leukopenie, trombopenie
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. Ernstige hypomagnesiëmie kan leiden tot hypocalcemie. Hypomagnesiëmie kan ook in verband worden gebracht met hypokaliëmie.
<b>Psychische stoornissen</b>	
Soms:	Slapeloosheid
Zelden:	Agitatie, verwardheid, depressie
Zeer zelden:	Agressie, hallucinaties
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, somnolentie
Zelden:	Smaakstoornissen
<b>Oogaandoeningen</b>	
Zelden:	Wazig zicht
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms:	Vertigo
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	
Zelden:	Bronchospasme
<b>Maag-darmstelselaandoeningen</b>	
Vaak:	Buikpijn, constipatie, diarree, flatulentie, nausea/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 een vooraf bestaande leverziekte
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms:	Dermatitis, pruritus, rash, urticaria
Zelden:	Alopecia, fotosensibilisatie, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (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:	Heup-, pols- of wervelfractuur
Zelden:	Gewrichtspijn, spierpijn
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:	Versterkte transpiratie

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, [www.fagg.be](http://www.fagg.be), Afdeling Vigilantie: [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 over de effecten van overdosering van omeprazol bij de mens. In de literatuur werden doses tot 560 mg beschreven en er zijn occasionele gevallen gemeld van een eenmalige orale dosis tot 2.400 mg omeprazol (120 keer de gebruikelijke aanbevolen klinische dosis). Nausea, braken, duizeligheid, buikpijn, diarree en hoofdpijn werden gemeld. Ook werden in enkele gevallen apathie, depressie en verwardheid beschreven.

De symptomen die werden beschreven waren van voorbijgaande aard en er werd geen ernstige afloop gemeld. De eliminatiesnelheid veranderde niet (eersteordekinetiek) bij gebruik van hogere doses. Indien nodig, wordt een symptomatische behandeling gegeven.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

Omeprazol, een racemisch mengsel van twee enantiomeren, vermindert de maagzuursecretie via een zeer gericht werkingsmechanisme. Het is een specifieke remmer van de zuerpomp in de pariëtale cel. Het werkt snel en geeft controle door een reversibele remming van de maagzuursecretie bij toediening eenmaal per dag.

Omeprazol is een zwakke base en wordt geconcentreerd en omgezet in de actieve vorm in het zeer zure midden van de intracellulaire canaliculi in de pariëtale cel, waar het het H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase-enzym, de

zuurpomp, remt. Dat effect op de laatste stap van de maagzuurproductie is dosisafhankelijk en resulteert in een zeer doeltreffende remming van de basale en de gestimuleerde zuursecretie, ongeacht de stimulus.

#### Farmacodynamische effecten

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

#### *Effect op de maagzuursecretie*

Orale toediening van omeprazol eenmaal per dag geeft een snelle en effectieve remming van de maagzuursecretie overdag en 's nachts. Het maximumeffect wordt bereikt binnen 4 dagen behandeling. Met omeprazol 20 mg vermindert de intragastrische aciditeit over 24 uur met gemiddeld minstens 80% bij patiënten met een duodenumulcus. De gemiddelde daling van de maximale zuurproductie na stimulering met pentagastrine bedraagt ongeveer 70% 24 uur na toediening.

Orale toediening van omeprazol 20 mg houdt de pH in de maag  $\geq 3$  gedurende gemiddeld 17 uur op de 24 bij patiënten met een duodenumulcus.

Als gevolg van de verminderde zuursecretie en intragastrische aciditeit resulteert omeprazol in een dosisafhankelijke daling/normalisering van de blootstelling van de slokdarm aan zuur bij patiënten met een gastro-oesofageale refluxziekte.

De remming van de zuursecretie is gerelateerd aan de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie van omeprazol in functie van de tijd (AUC) en niet aan de eigenlijke plasmaconcentratie op een gegeven tijdstip.

Er werd geen tachyfylixie waargenomen tijdens behandeling met omeprazol.

#### *Andere effecten als gevolg van zuurremming*

Tijdens een langetermijnbehandeling werden glandulaire cysten in de maag gemeld met een ietwat verhoogde frequentie. Die veranderingen zijn een fysiologisch gevolg van de uitgesproken remming van de zuursecretie, zijn goedaardig en blijken reversibel te zijn.

Als de aciditeit van de maag vermindert door om het even welke reden, bijvoorbeeld gebruik van protonpompremmers, stijgt het aantal bacteriën die normaal in het maag-darmkanaal zitten, in de maag. Een behandeling met zuurremmers kan leiden tot een licht verhoogd risico op maag-darminfecties zoals *Salmonella* en *Campylobacter* en bij ziekenhuispatiënten mogelijk ook *Clostridium difficile*.

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

Beschikbare 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.

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

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

Omeprazol en magnesiumomeprazol zijn zuurlabiel en worden daarom per os toegediend in de vorm van enteric coated korrels in capsules. Omeprazol wordt snel geabsorbeerd. De piekplasmaconcentraties

worden ongeveer 1-2 uur na toediening bereikt. De absorptie van omeprazol vindt plaats in de dunne darm en is gewoonlijk voltooid binnen 3-6 uur. Gelijktijdige inname van voedsel heeft geen invloed op de biologische beschikbaarheid. De systemische beschikbaarheid (biologische beschikbaarheid) van één enkele orale dosis van omeprazol is ongeveer 40%. Na herhaalde toediening eenmaal per dag stijgt de biologische beschikbaarheid tot ongeveer 60%.

#### Distributie

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

#### Biotransformatie

Omeprazol wordt volledig gemetaboliseerd door het cytochroom P450-systeem (CYP). Zijn metabolisme hangt grotendeels af van het polymorf tot expressie komende CYP2C19, dat instaat voor de vorming van hydroxyomeprazol, de belangrijkste metaboliet in het plasma. De rest wordt gemetaboliseerd door een andere specifieke isovorm, CYP3A4, die leidt tot de vorming van omeprazolsulfon. Als gevolg van de hoge affiniteit van omeprazol voor CYP2C19 is er kans op competitieve remming en metabole medicamenteuze interacties met andere substraten voor CYP2C19. Gezien de lage affiniteit voor CYP3A4 is er geen kans dat omeprazol het metabolisme van andere CYP3A4-substraten remt. Bovendien heeft omeprazol geen remmend effect op de belangrijkste CYP-enzymen.

Ongeveer 3% van de blanke bevolking en 15-20% van de Aziatische volkeren hebben geen functioneel CYP2C19-enzym en worden zwakke metabolisierders genoemd. Bij dergelijke mensen wordt het metabolisme van omeprazol waarschijnlijk vooral gekatalyseerd door CYP3A4. Na herhaalde toediening van omeprazol 20 mg eenmaal per dag was de gemiddelde AUC 5- tot 10-maal hoger bij zwakke metabolisierders dan bij mensen met een functioneel CYP2C19-enzym (sterke metabolisierders). De gemiddelde piekplasmaconcentraties waren ook 3- tot 5-maal hoger. Die 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 orale toediening eenmaal per dag. Omeprazol wordt volledig uit het plasma geëlimineerd tussen de doses zonder tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag. Bijna 80% van een orale dosis van omeprazol wordt als metabolieten in de urine uitgescheiden en de rest in de feces, hoofdzakelijk via galsecretie.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van omeprazol stijgt bij herhaalde toediening. Die stijging is dosisafhankelijk en resulteert in een niet-lineaire relatie tussen de dosering en de AUC na herhaalde toediening. Die tijds- en dosisafhankelijkheid is toe te schrijven aan een vermindering van het eerstepassagemetabolisme en de systemische klaring waarschijnlijk veroorzaakt door remming van het CYP2C19-enzym door omeprazol en/of zijn metabolieten (bv. het sulfon).

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

#### Speciale populaties

##### *Verminderde leverfunctie*

Het metabolisme van omeprazol bij patiënten met leverdisfunctie is verstoord, waardoor de AUC toeneemt. Omeprazol vertoont geen tendens tot accumulatie bij toediening eenmaal per dag.

##### *Verminderde nierfunctie*

De farmacokinetiek van omeprazol, met inbegrip van de systemische biologische beschikbaarheid en de

eliminatiesnelheid, veranderen niet bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

#### *Ouderen*

De snelheid van het metabolisme van omeprazol is bij oudere patiënten (75-79 jaar oud) ietwat vertraagd.

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

Hyperplasie van de ECL-cellen van de maag en carcinoïden werden waargenomen in levenslange studies bij ratten die werden behandeld met omeprazol. Die veranderingen zijn het gevolg van de aanhoudende hypergastrinemie secundair aan de zuurremming. Soortgelijke bevindingen werden gedaan na behandeling met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten, protonpompremmers en na een partiële fundectomie. Die veranderingen zijn dus geen direct effect van een of andere individuele werkzame stof.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Inhoud van de capsule:

Suikerbolletjes (bevatten sucrose en maïszetmeel)

Hypromellose

Natriumlaurylsulfaat

Magnesiumoxide zwaar

Povidon K25

Talk

Metacrylzuur – Ethylacrylaat copolymeer 1:1 (dispersie 30%)

Triëthylcitraat

#### Omhulsel van de capsule:

Gelatine

Titaandioxide (E 171)

Geel ijzeroxide (E 172)

Rood ijzeroxide (E 172)

Kan ook bevatten:

Zwart ijzeroxide (E 172)

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### Voor HDPE-fles:

Houdbaarheid na eerste opening: 100 dagen.

Bewaren beneden 25°C. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

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

Bewaren beneden 25°C.

*Voor blisterverpakking:*

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

*Voor HDPE-fles:*

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen licht en vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

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

Aluminium // aluminium blisterverpakking

Witte HDPE-fles met een PP-schroefdop met kindveilige of beveiligde sluiting en bijgesloten droogmiddel (silicagel).

De schroefdop bevat een capsule met droogmiddel.

Verpakkingsgrootten:

Blisterverpakking: 7, 14 en 28 maagsapresistente capsules, hard

Fles: 7, 10, 14, 15, 20 en 28 maagsapresistente capsules, hard

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

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

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

Sandoz nv/sa  
Hermeslaan 1H  
1831 Machelen

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

BE415974 (blisterverpakking)

BE415983 (fles)

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 maart 2012

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

Datum van herziening van de tekst: 09/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025